UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1914 N° .....

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

ÉTUDE

SUR LES

INJECTIONS INTRA-RACHIDIENNES

de Néosalvarsan

PAR

Pierre LEHMANN

NÉ A TROYES (AUBE), LE 13 SEPTEMBRE 1886

Président : M. le Professeur WIDAL

PARIS

LIBRAIRIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

OLLIER-HENRY

26, RUE MONSIEUR-LE-PRINCE (VI^e^)

1914

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL TEISSIER
Pathologie chirurgicale	LEJARS
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	Auguste BROCA
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	MARFAN
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	DEBOVE LANDOUZY GILBERT CHAUFFARD
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE.
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET QUENU RECLUS HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR PINARD RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantine	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	A. ROBIN

Agrégés en exercice

MM.			
ALGLAVE	GUENIOT	LEREBOULLET	RIBIERRE
BERNARD	GUILLAIN	LERI	RICHAUD
BRANCA	JEANNIN	LŒPER	ROUSSY
BRUMPT	JOUSSET André	MAILLARD	ROUVIÈRE
CAMUS	LABBÉ Henri	MOCQUOT	SAUVAGE
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVASTINE	MULON	SCHWARTZ
CHAMPY	LANGLOIS	NICLOUX	SICARD
CHEVASSU	LECÈNE	NOBECOURT	TANON
COUVELAIRE	LEMIERRE	OKINCZYC	TERRIEN
DESMAREST	LENORMANT	OMBREDANNE	TIFFENEAU
GOUGEROT	LEQUEUX	RATHERY	VILLARET
GREGOIRE		RETTERER	ZIMMERN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE

LE DOCTEUR LUCIEN LEHMANN

A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MON ONCLE

LE DOCTEUR LÉON WEILL

A MES PARENTS

A MES AMIS

284

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR WIDAL

Commandeur de la Légion d'honneur

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Cochin

Arrivé au terme de nos études médicales, nous sommes heureux de pouvoir exprimer nos sentiments de reconnaissance et d'attachement à tous les maîtres qui ont contribué à notre instruction théorique et clinique.

M. le Professeur WIDAL nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, après nous avoir permis de suivre comme stagiaire, puis comme externe, son enseignement clinique ; nous le prions d'accepter l'hommage de notre respectueuse gratitude.

Nous adressons l'expression de notre profonde reconnaissance à MM. les docteurs SERGENT, BARTH, BRISSAUD, DE BEURMANN, CHANTEMESSE, J. RENAULT, LEREBOULLET, DÉMELIN, DEMOULIN, SAVARIAUD, dont nous avons suivi les leçons au cours de nos années d'externat, et qui nous ont toujours réservé l'accueil le plus bienveillant.

Notre gratitude s'adresse particulièrement à M. le Professeur agrégé SICARD, dont nous avons été l'externe, et qui nous a donné de nombreuses marques d'intérêt.

C'est à M. le docteur Ravaut que nous devons le sujet de cette thèse ; nous lui sommes vivement reconnaissant des leçons de dermatologie que nous avons reçues dans son service, et de l'aide qu'il nous a prodiguée pour la rédaction de ce travail.

Nous tenons à remercier M. le docteur Albert-Weil, de qui nous avons reçu les premières notions de radiologie et qui a toujours été pour nous un maître bienveillant.

M. le docteur Kahn nous a permis de compléter notre instruction clinique dans son service de l'hôpital de Rothschild ; nous le remercions vivement des marques de sympathie qu'il nous a montrées, et l'assurons de notre respectueux attachement.

Nous avons profité largement des leçons et des conseils de MM. les docteurs Lemierre, Gougerot, Mocquot, Reblaud, Schwab, Fiessinger, C. Vincent, Gy, Merry, Levant ; nous leur gardons à tous un souvenir profondément reconnaissant.

HISTORIQUE

L'idée d'un traitement local des affections cérébroméningées est née avant même que la découverte de la ponction lombaire eût donné une voie d'accès directe vers les centres nerveux. C'est à CORNING (1) que remonte la première tentative expérimentale de ce genre : dès 1885 il essaya d'obtenir un effet plus grand que par l'injection sous cutanée de l'injection d'une solution de strychnine dans les réseaux veineux juxtarachidiens de la grenouille.

Mais c'est la découverte de la ponction lombaire par QUINCKE (2) en 1891, qui rendit possible une thérapeutique intrarachidienne. En 1899, BIER (3)

(1) CORNING – Spinal anesthesia aud local medication of the chord, *New-York Médical Journal*, 1885.

(2) QUINCKE. — Die Lumbalpunktion des hydrocephalus, *Berliner Klin. Wochenschrift*, 1891.

(3) BIER. — Ueber die Rückencocainisierung, *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, 1899, t. II

l'utilisait pour la rachicocaïnisation ; à la même époque M. Sicard (1) montrait expérimentalement la possibilité d'agir directement sur les centres nerveux par la voie sous-arachnoïdienne, et d'utiliser cette voie nouvelle pour l'introduction de médicaments dans l'organisme.

C'est dès le début, peu après les premiers essais favorables de rachianesthésie, qu'on essaya d'utiliser la méthode intrarachidienne dans le traitement des déterminations nerveuses de la syphilis, rebelles au traitement général ; et dès 1902, les tentatives de mercurialisation rachidienne furent faites par Scherb, Marchand, Duhot, Sicard (2). Après le succès de la sérothérapie méningococcique, les essais se multiplièrent ; et l'on trouve jusqu'en 1910 quelques observations favorables de Barthélemy et Lévy Bing, de Claude et Lhermitte, de Claisse et Joltrain, de Œttinger et Hamel, de Carrieu, et les thèses de G. Lévy et de Sappey.

Depuis l'emploi du salvarsan dans la thérapeutique de la syphilis, les observations sont plus rares. Cependant on trouve encore les cas de Tinel et Sauvé (3), de Roger et Baumel (4), de Villaret et Descomps (5), enfin les observations récentes de M. Page (6).

(1) Sicard. — Th. Paris, 1900.

(2) cf Ducros, th. Paris 1903 — G. Lévy, th., Paris 1910. Sappey, th. Montpellier 1910.

(3) Tinel et Sauvé, *Revue neurol.*, 1912, n° 22.

(4) Roger et Baumel, *Presse méd.*, 7 août 1912.

(5) Villaret et Descomps. — *Mouvement médical*, juin 1913.

(6) M. Page. — *Soc. de médec. de Paris*, 10 et 25 octobre 1913.

Il était naturel qu'après la découverte d'Ehrlich, on songeât à utiliser l'efficacité du nouvel agent thérapeutique par voie intrarachidienne, dans les cas où son emploi par la voie veineuse semblait être insuffisamment actif.

Avec le salvarsan, Camus (1) essaya expérimentalement des injections intrarachidiennes, qui lui montrèrent l'impossibilité de son emploi chez l'homme. Des expériences faites par Wechselmann (2) amenaient ce dernier à des conclusions identiques.

Les essais furent repris avec le néosalvarsan par Castelli, (3) qui pratiqua des injections intrarachidiennes chez le lapin. Au même moment Wechselmann (4) publiait déjà 4 observations de malades qui avaient reçu de telles injections, et montrait qu'elles étaient bien tolérées.

Un peu plus tard, Swift et Ellis (5) publièrent les premiers résultats d'une méthode qui utilisait, non une solution de néosalvarsan, mais le sérum des malades qui avaient reçu des injections intraveineuses, en injection intrarachiennes.

(1) J. Camus. — Toxicité comparée pour le système nerveux des sels de mercure, de l'hectine et du 606, *Soc. Biol.*, 3 décembre 1910.

(2) Wechselmann. — Die Behandlung der Syphilis mit dioxydiamidoarsenobenzol « Ehrlich-Hata 606 » Berlin ii 11.

(3) Castelli. — Ueber Neosalvarsan, *Deutsche Med. Wochenschrift*, 1912 n° 35.

(4) Wechselmann. — Ueber intralumbale injektion von neosalvarsan, *Deutsche Med. Wochenschr*, 1912, n° 31.

(5) Swift et Ellis. — Traitement direct des affections syphilitiques du système nerveux central. *New-York Méd. journal*, 13 juillet 1912.

En mai 1913, ROBERTSON (1) appliquait une méthode analogue au traitement de la paralysie générale.

Mais déjà avaient paru 14 observations de malades de MARINESCO (2), qui avaient reçu des injections de néosalvarsan, suivant la technique de Wechselmann.

Peu après M. RAVAUT (3) publia l'observation d'un malade ainsi traité et préconisait déjà l'emploi de solutions concentrées pour ces injections. SWIFT et ELLIS, (4) un peu plus tard, essayèrent chez le singe les injections de solutions de néosalvarsan, et, en présence des accidents observés, s'en tinrent définitivement aux injections de sérum salvarsanisé dont ils apportèrent de nouvelles observations (5).

Quelques mois après paraissaient successivement plusieurs travaux sur cette question. MM. MARIE et LEVADITI (6) essayaient les injections de salvarsan

(1) Robertson.— Prophylaxie et traitement de la paralysie générale, *Edinburgh, méd. Journ.*, mai 1913.

(2) MARINESSO. — Traitement des affections syphilitiques du système nerveux central par les injections intrarachidiennes de néosalvarsan, *Zeitschrift für physik. und. diatet. therapie.*, avril 1913.

(3) RAVAUT. — Deux cas de syphilis nerveuse traités par des injections intrarachidiennes de mercure et de néosalvarsan, *Gaz hop.* 10 juin 1913.

(4) SWIFT et ELLIS. — Action des injections intrarachidiennes de salvarsan et de néosalvarsan chez le singe, *journ. of exp. medecine,* octobre 1913.

(5) id. — Le traitement combiné local et général de la syphilis du système nerveux central, *Münchner Med. Wochenschrift,* 9-16 septembre 1913, et *The Archives of internal Médecine* septembre 1913.

(6) MARIE et LEVADITI. — Essai de traitement de la paralysie générale par l'application de néosalvarsan dans le canal rachidien. *Bull. Soc. hop. Paris,* 4 Décembre 1913.

MARIE, Paralysie générale et néosalvarsan. *Soc. clin. de médec. mentale,* 15 décembre 1913.

chez des paralytiques généraux ; M. RAVAUT (1) donnait les résultats obtenus avec des injection de solutions concentrées ; MM. JEANSELME, VERNES et BLOCH(2), M. SICARD (3) publiaient les résultats qu'ils avaient observés, et M. BÉRIEL (4) après avoir essayé le néosalvarsan revenait à la méthode de SWIFT et ELLIS. Enfin MM. MARINESCO (5) et MINEA préconisaient, après de nouveaux essais, les injections de sérum salvarsanisé in vitro, et MM. TZANCK et MARCORELLES (6) publiaient un mois plus tard l'observation

(1) RAVAUT. — Les injections intrarachidiennes de néosalvarsan dans le traitement de la syphilis nerveuse. *Bull. Soc. hop. Paris*, 11 décembre 1913.

id. — Comment dépister la syphilis nerveuse. Essai de traitement par les injection intrarachidiennes de néosalvarsan, *Annales de médecine*, janv. 1914.

(2) JEANSELME, VERNES et BLOCH. — Réaction humorales dans le tabes et la paralysie générale. Injections sousarachnoïdiennes de néosalvarsan, *Bull. Soc. hop. Paris*, 16 décembre 1913.

(3) SICARD. — *Bull. Soc. hop*, 11 décembre 1913.

id. — Les injections sous-arachnoïdiennes, *Journ. Méd. franc.* 15 mai 1913.

(4) BÉRIEL. — Note pour servir à l'étude des injections arachnoïdiennes dans la syphilis nerveuse : injections lombaires et injections intracraniennes, *Bull. Soc. hop. Paris*, 26 décembre 1913.

BÉRIEL et DURAND. — Note pour servir à l'étude d'un traitement du tabès et de la paralysie générale par des injections intrarachidiennes de sérum humain contenant des anticorps syphilitiques, *Bull. Soc. hop. Paris*, 23 janvier 1914.

(5) MARINESCO et MINEA. — L'emploi des injections de sérum salvarsanisé « in vivo » et « in vitro » dans l'arachnoïde, *Accad. Médec* 17 février 1914.

(6) TZANCL et MARCORELLES. Mal perforant plantaire chez un tabétique. Traitement par le néosalvarsan en injections intraveineuses et intrarachidiennes. Guérison. *Soc. franc. de Derm. et Syphil*, 5 mars 1914.

d'un malade ayant reçu une injection intrarachidienne de néosalvarsan.

En somme les injections intrarachidiennes de néosalvarsan ont eu un temps assez court suscité de nombreux essais. Nous nous appliquerons dans ce travail à dégager des conclusions de ces essais et à fixer, autant qu'il est possible actuellement pour une méthode dont on ne peut connaître encore les résultats lointains, la technique et les indications qui nous paraissent convenir le mieux aux injections intrarachidiennes de néosalvarsan.

II

DE L'UTILITÉ THÉORIQUE ET DE LA POSSIBILITÉ DES INJECTIONS INTRARACHIDIENNES DE NÉOSALVARSAN

Les déterminations de la syphilis sur le système nerveux central peuvent se voir à tous les stades de son évolution. La cytologie, en apportant un nouvel élément de diagnostic à côté de la symptomatologie clinique a permis, après les travaux de MM. Widal, Sicard et Ravaut (1), d'apprécier leur fréquence. Presque de règle à la période secondaire, où elle se montre, d'après M. Ravaut, dans plus de 65 o/o des cas, la localisation nerveuse est aussi une des plus tardives parmi les localisa-

(1) Widal, Sicard et Ravaut, *Soc méd. hôp.* 11 janv. 1901.
Widal, *Soc. Méd. hôp.*, 11 février 1903.
Widal et Ravaut, *Traité de pathologie générale*, t. VI. 1902.
Widal, Sicard et Ravaut, *Soc. Neurol*, 2 avril 1903.

tions de la syphilis (1) et contribue à rendre plus grave le pronostic de cette infection. La syphilis des centres nerveux se comporte comme les syphilis malignes les plus sévères, et sa gravité est augmentée du fait que son évolution demeure longtemps latente et insidieuse.

Contre ces manifestations, le traitement devra être précoce et énergique pour être efficace ; il devra être institué avant qu'il s'agisse de lésions irrémédiables ; il devra être suffisant pour arrêter l'évolution de ces lésions. Les recherches récentes ont assuré la précocité du diagnostic, mais il convient aussi de disposer d'un traitement exceptionnellement énergique pour pouvoir combattre avec quelque succès les localisations de la syphilis sur le système nerveux central.

En effet, la plupart de ces localisations réagissent assez mal au traitement général intramusculaire ou intraveineux. Malgré les progrès réalisés pendant ces dernières années dans le traitement de la syphilis, un traitement même intensif demeure souvent insuffisant à arrêter l'évolution d'une syphilis nerveuse avant que des lésions définitives se soient établies.

(1) Ravaut, *Ann. de Derm. et Syphiligr.*, janvier 1903.
id. *Ann. de Derm. et Syphil.* juillet 1903.
id. *Soc. Méd. hôp.*, 9 octobre 1903.
Ravaut et Darré, *Gaz. hôp.*,12 février 1907.
Ravaut, *Ann. de Derm. et Syphil*, février 1907.
Levaditi, Ravaut et Yamanouchi, *Soc. Biol.* 9 mai 1908.
Ravaut, *Rev. mens. de médec. int. et de thérap.* juin 1909.
id. *Presse méd.* 27 septembre 1911.
id. *Monde Méd.* octobre 1911.
id. *Presse Méd.* 2 mars 1912.
id. *Presss Méd.*, 13 septembre 1913.

Il semble qu'on puisse expliquer l'inefficacité du traitement habituel dans ces cas, par le fait que les agents médicamenteux ne parviennent pas jusqu'au niveau de la lésion à traiter. On peut en effet se rendre compte actuellement de la nature des lésions syphilitiques du système nerveux, des conditions qui règlent leur apparition et leur développement, et du mode d'action des agents thérapeutiques sur ces lésions. Au niveau des lésions nerveuses comme de toutes les lésions syphilitiques, on constate l'existence de pullulations microbiennes, que le traitement devra viser à stériliser.

Des tréponèmes ont été retrouvés dans la substance nerveuse et le liquide céphalorachidien de malades présentant des lésions nerveuses en évolution. Déjà en 1906, MM. Ravaut et Ponselle (1) montraient la présence du spirochète dans les méninges d'un enfant mort de méningite syphilitique, et l'année suivante, ces mêmes auteurs (2) le retrouvaient dans l'épendyme de sujets syphilitiques. Chez les nouveau-nés syphilitiques, Ranke (3) a trouvé le système nerveux central bourré de spirochètes; plus récemment, Harry Schmeiner, a observé des spirochètes dans la méningite syphilitique aigue d'un nouveau-né, plus nombreux dans la paroi des vais-

(1) Ravaut et Ponselle, *Soc. méd. hôp.* 12 janvier 1906.

(2) id. *Soc. Méd. hôp.* 13 décembre 1907.

(3) Ranke. — Les modifications histologiques du cerveau des nouveau-nés syphilitiques, *Neurol Centralblatt*, 1907.

(4) Cité par Wechselmann, *Dsutsche Med. Wochenschrift*, 1912, n° 31.

seaux. Par la ponction lombaire, Rach (1) en a retrouvé dans le liquide céphalorachidien d'un enfant hérédo-syphilitique, alors même que dans ce cas on n'en trouvait pas dans le sang.

Chez l'adulte, Gaucher et Merle (1) ont découvert des spirochètes dans les ventricules cérébraux à l'autopsie d'un malade mort de syphilis cérébrale ; Sezary et Paillard en ont vu chez une femme présentant des lésions nerveuses ; Dohi et Tanaka en ont même rencontré dans le liquide céphalo-rachidien d'un sujet porteur de syphilides papuleuses.

Enfin récemment, Nichols et Hough (3) ont observé des spirochètes dans le liquide céphalo-rachidien d'un malade, au cours d'une rechute nerveuse consécutive à l'emploi du salvarsan ; et ce dernier fait montre bien quelle est la nature des neuro-récidives, et qu'elles ne peuvent pas être attribuées à l'agent thérapeutique, mais à son mode d'application, le traitement ayant été insuffisant ou mal réglé.

Ainsi la découverte du spirochète vivant au niveau des foyers en activité a permis d'assimiler les lésions nerveuses aux autres lésions; et le traitement aura pour but de stériliser ces lésions-là aussi bien que celles-ci. Il en serait de même encore des affections considérées naguère comme parasyphilitiques.

(1) Rach, *Soc. des médecins de Vienne*, 25 février 1910.

(2) cf in Sézary, *Microbiologie de la syphilis*, Coll. Léauté, 1911.

(3) Nichols et Hough, *Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 1913.

Le spirochète a été découvert dans le cerveau d'un certain nombre de paralytiques par NOGUCHI et MOORE (1), par MARINESCO et MINEA (2), par LEVADITI, MARIE et BANKOWSKI (3) ; et ces derniers auteurs l'ont même retrouvé dans le cerveau de tous les paralytiques morts en ictus ; ils sont répartis dans la substance grise des circonvolutions, au-dessous de l'écorce, certains d'entre eux étant en relation avec les parois vasculaires. En juin 1913, FORSTER (4) retirait le parasite vivant du cerveau d'un paralytique général par ponction cérébrale, et en novembre dernier, BÉRIEL (5) le retirait par ponction orbitaire. Enfin, récemment, M. RAVAUT l'aurait vu dans l'épendyme de la région lombaire d'un tabétique, vingt quatre-heures après la mort

* * *

De ces notions on peut conclure qu'un traitement curatif de la syphilis nerveuse devra stériliser les foyers au niveau desquels se trouvent des parasites vivants ; et il est évident que pour y parvenir le médicament spécifique devra être porté au contact même de ces parasites. Ceci explique le peu d'effet curatif du traitement général même intensif. Les lésions de la syphilis nerveuse ne sont que difficile-

(1) NOGUCHI et MOORE, *Journ. of exper. Médec.*, 1er février 1913.

(2) MARINESCO et MINEA. *Bull. Acad, Méde.* 1er février 1913.

(3) LEVADITI, MARIE et BANKOWSKI, *Ann. Instit. Pasteur.* 1913, n° 7.

(4) FORSTER, *Berliner Gesellsch. fur Psychiatr. und Neurologen* juillet 1913.

(5) BÉRIEL et DURAND, *Soc. hop. Lyon*, 15 déc. 1913.

ment accessibles aux agents médicamenteux introduits par voie veineuse. Le médicament a son plein effet dans la circulation générale ; il n'arrive pas, ou à peine, dans le liquide céphalorachidien qui baigne le parenchyme nerveux malade. Le fait a été démontré successivement pour le mercure et le néosalvarsan. M. Sicard (1) a constaté l'absence de mercure dans le liquide céphalorachidien après le traitement classique intra-vasculaire ou intraveineux, et les recherches de Launoy et Leroux, de Viron, ont abouti aux mêmes résultats.

Pour le salvarsan, la perméabilité semble exister, mais il ne s'agit que de doses minimes. MM. Sicard et Bloch (3) ont observé qu'une heure environ après une injection intraveineuse de 0 gr. 50 de salvarsan, on pouvait trouver des traces d'arsenic dans le liquide céphalo-rachidien : les analyses montraient 2 à 3 centièmes de milligr. pour 5 cc. de liquide, ce qui correspondrait à 4 à 6 milligrammes d'arsenic par litre. Mais dès le lendemain de l'injection on ne trouvait plus d'arsenic dans le liquide. MM. Ravaut et Desmoulières, (4) ont fait la même recherche chez des malades qui présentaient des réactions nerveuses, et ont retrouvé des traces d'arsenic 3 et 11 mois après des injection intraveineuses de salvarsan ; et M. Ravaut a tiré argument de

(1) Cf tle Ducros, Paris 1903.

(2) Cf. th. Lévy et Sappey, loc. cit.

(3) Sicard et Bloch. *C. R. Soc. Biol.* 24 décembre 1910.

(4) In Ravaut, *Presse Méd.* 2 mars 1912, loc. cit.

ce fait pour édifier sa théorie des neuro-récidives. Au contraire, WECHSELMANN, ROBERTSON (1) ne trouvent en général pas de traces d'arsenic dans le liquide céphalo-rachidien après les injections intraveineuses. Ces différences dans les évaluations de la perméabilité méningée de dehors en dedans peuvent venir d'une différence dans l'état des méninges des sujets observés ; et il est vraisemblable que les méninges malades, épaissies, d'un tabétique, pourront laisser passer l'arsenic plus difficilement encore que des méninges saines, que d'autre part la perméabilité de dedans en dehors sera de même troublée, et que l'arsenic qui aura pénétré dans la cavité arachnoïdienne sera ensuite plus difficilement éliminé.

*
* *

On est donc en droit de penser a priori qu'un traitement local, direct, par lequel le salvarsan est porté au contact même de la lésion, aura une efficacité plus grande que le traitement général, et que des injections intrarachidiennes seront une arme meilleure contre une syphilis des centres nerveux que des injections intraveineuses. La supériorité du traitement local contre des manifestations syphilitiques ressort d'ailleurs des faits de Bouchard, de Schachmann (2) qui voyait l'action locale d'injections mercurielles intrafessières sur des

(1) WECHSELMANN, ROBERTSON. loc. cit.
(2) SCHACHAMANN, *Soc. Méd, hôp. octobre 1904 et th. Lévy.*

syphilides papuleuses généralisées, l'amélioration étant plus nette dans la région des injections ; et des observations récentes de Darier (1), améliorant deux cas de sclérose linguale par des injections locales trés étendues de cyanure de mercure. Du reste, malgré l'action incertaine de la mercurialisation rachidienne, Claude et Lhermitte (2) fournissent la preuve anatomique de l'efficacité d'un traitement intrarachidien. Ces auteurs ont trouvé en effet à l'autopsie d'un sujet ayant subi un traitement intrarachidien une intégrité absolue de la moelle lombaire et des méninges dans la région de l'injection, tandis qu'au dessus persistaient des lésions de méningite syphilitique des plus nettes.

On a objecté qu'une injection faite dans le liquide céphalorachidien équivalait à peu près à une injection faite dans le système lymphatique ; que d'autre part la circulation du liquide céphalo-rachidien, élaboré au niveau des plexus choroïdiens, résorbé au niveau des gaines lymphatiques périvasculaires et neurales, se faisait de haut en bas ; et qu'ainsi un produit injecté par voie lombaire n'avait aucune chance d'atteindre le cerveau, mais qu'il demeurait in situ, et s'éliminait rapidement par les gaines périvasculaires. Cependant il ne semble pas qu'il en soit ainsi, et M. Sicard (3)

(1) Darier, *journ, de Médec et de chirurg. pratiques,* 10 janv. 1914 n. 20.

(2) Claude et Lhermitte, *Soc, Biol,* 18 janv. 1908.

(3) Sicard. Le liquide céphalorachidien, coll. Léauté, 1902, p. 91599,

a montré que des granulations d'encre de Chine, injectées au niveau de la région lombaire, subissaient bientôt une marche ascendante, gagnant en deux à quatre heures la région atloïdo-occipitale, le bulbe, la base du cerveau entre les pédoncules et le chiasma, plus tard les ventricules. La corticalité cérébrale n'est imprégnée de noir que plus tard, après dix à douze heures, et en tout cas toujours teintée de façon infiniment moins prononcée que la région basilaire. D'autre part, injectant chez le chien de l'iodure de potassium ou du bleu de méthylène dans l'espace sous-arachnoïdien, M. Sicard retrouvait ces produits dans l'urine de l'animal après un certain temps, mais l'élimination était toujours plus tardive qu'après une injection sous-cutanée ou intraveineuse.

Ces expériences permettent de supposer avec vraisemblance que des injections lombaires pourront agir sur des lésions non seulement spinales, mais même cérébrales ; et que, le médicament introduit par cette voie s'éliminant moins rapidement, son contact prolongé avec les foyers parasitaires amènera un effet thérapeutique plus certain. L'arrivée du produit injecté au cortex, quoique plus tardive, se fera cependant, et permet d'attendre d'une injection lombaire une action s'exerçant même sur des lésions cérébrales. Du reste, il sera possible, comme l'a montré M. Ravaut (1) pour la rachicocaïnisation, de favoriser par l'action de la pesanteur l'arrivée

(1) Ravaut, Soc. biol. 22 juin 1907.

du médicament jusqu'à l'encéphale, en faisant prendre au malade la position de Trendelenbourg, et de localiser ainsi à son gré les effets de l'injection ; en effet, l'injection d'une solution concentrée de cocaïne détermine chez le sujet assis une anesthésie anopérinéo-génitale, tandis qu'en renversant le patient après l'injection, la cocaïne diffuse vers les centres supérieurs, déterminant des nausées et des vomissements. On est en droit de penser qu'il sera possible d'obtenir avec le salvarsan les mêmes résultats qu'avec la cocaïne, et, à défaut d'une diffusion spontanée du médicament, qui est possible, on pourra provoquer cette diffusion par le même artifice que pour la cocaïne, et agir par voie lombaire sur l'ensemble du système nerveux central.

On peut donc conclure de ces faits qu'on obtiendra d'un traitement intrarachidien une action plus énergique et plus sûre sur des foyers nerveux d'infection que d'un traitement sous-cutané ou intraveineux. Les essais avec le mercure ne paraissent pas avoir donné les résultats que l'on pouvait espérer d'une méthode intrarachidienne ; mais le salvarsan étant « plus efficace et plus constamment efficace que le mercure » dans le traitement de la syphilis nerveuse, on devait naturellement chercher à obtenir avec le salvarsan ce que le mercure n'avait pu donner. Toutefois le salvarsan même ne pouvait être utilisé, l'adjonction de soude le rendant trop caustique et ces solutions sodiques formant avec le liquide céphalo-rachidien un précipité qui pouvait

être dangereux (Ravaut). Cependant M. Jean Camus avait essayé sur des lapins et des chiens des injections sous-arachnoïdiennes de faibles doses de salvarsan ; après une période latente de deux à quatre jours, les animaux présentaient des accidents graves, convulsions, hallucinations, qui se terminaient bientôt par la mort. Peu après, Wechselmann, pratiquant des injections de 1/2 à 1 cc de de solution à 1/100 et à 1/1000 dans le cerveau de chiens et de lapins, déterminait des convulsions, de la faiblesse des membres, et la mort survenait en deux à quatre jours, tandis que des solutions à 1/2000 et 1/4000, c'est-à-dire des doses de 1/2 à 1/4 de mmgr. de salvarsan, ne déterminaient aucun trouble.

Le néosalvarsan, au contraire, du fait de son extrême solubilité, ne présentait plus les inconvénients du salvarsan et les injections intrarachidiennes devenaient possibles avec ce produit. Pourtant il faut reconnaître qu'on pouvait craindre, avec l'un comme avec l'autre, des accidents nerveux. On pourrait objecter, contre l'emploi intrarachidien du néosalvarsan aussi bien que du salvarsan, les accidents nerveux qui suivent parfois son administration par voie générale, et qu'on a attribués à une neuro-toxicité de ce sel. Mais la conception de la neurotoxicité des sels arsenicaux a été abandonnée, depuis qu'on a pu démontrer la nature spécifique des neuro-récidives. La notion de

(1) J. Camus, loc. cit.

(2) Wechsemann, loc. cit.

ces accidents, et de la fréquence des réactions cytologiques du liquide céphalo-rachidien à la suite d'injections intra-veineuses du sel d'Ehrlich devra seulement commander la prudence dans l'emploi de ce sel par voie rachidienne, sans en être une contre-indication véritable.

D'ailleurs, quelques essais ont été faits avec le néosalvarsan sur les animaux, et ont montré la tolérance de la cavité arachnoïdienne pour les injections de ce sel. Castelli injecta dans la cavité arachnoïdienne du lapin des quantités de 1 à 2 cc, à des titres variant entre 1/300 et 1/100 sans constater aucun accident ultérieur. Au contraire, J. Camus (1), après de nouvelles expériences avec le néosalvarsan sur des chèvres et des lapins, concluait que ce sel était aussi toxique que le 606, et déconseillait son emploi chez l'homme par la voie rachidienne. Plus récemment encore, Swift et Ellis (2) ont publié les résultats de leurs injections de néosalvarsan à des singes. Ils utilisaient des solutions du sel dans du sérum d'homme ou de singe à 40 c/o et injectaient dans 1,5 à 2 cc de liquide des quantités variables de salvarsan et de néosalvarsan. Le néosalvarsan parut être moins irritant que le salvarsan; mais tous deux ont déterminé, à des degrés divers, une réaction cellulaire qui se dissipait en dix à quinze jours. Dans deux cas, les auteurs firent une

(1) J. Camus. — Toxicité du néosalvarsan pour les centres nerveux. *Annales des mal. vénér.*, janv. 1913; *Journal méd. français*, 15 mai 1913.

(2) *Swift et Ellis*, loc. cit.

seconde injection de salvarsan ; dans l'un, le singe mourut au cours de l'injection ; dans l'autre, il présenta une réaction cellulaire plus intense qu'à la première injection ; tandis que dans un cas de réinjection avec le néosalvarsan, la seconde réaction fut moins intense que la première. Il faut noter aussi que, dans deux cas, les auteurs ayant pris comme excipient une solution de sérum physiologique à 5 ‰, la réaction consécutive à l'injection fut moins intense que lorsque l'excipient était du sérum de singe à 40 0/0.

* * *

Ces faits expérimentaux montrent qu'un traitement intra-arachnoïdien, impossible avec le salvarsan, est possible avec le néosalvarsan. Les premiers auteurs qui ont eu recours à cette méthode ont encore été encouragés à adopter cette voie par des faits cliniques montrant l'innocuité des injections intra-arachnoïdiennes de produits arsénicaux.

En effet, avant le salvarsan, des essais de thérapeutique rachidienne ont été faits avec l'atoxyl dans la maladie du sommeil avec quelques résultats ; et la comparaison de ce qui se passe pour les trypanosomes avec ce qui doit se passer pour les spirochètes, est encore en faveur d'une thérapeutique rachidienne de la syphilis nerveuse. Dans la maladie du sommeil, en effet, Ayres Kopke(1) constatait en

(1) Cité par Wechselmann, loc. cit.

1907 qu'une injection d'atoxyl faisait disparaître les parasites du sang et de la lymphe des sujets infectés; tandis que les trypanosomes continuaient à se multiplier dans le liquide céphalo-rachidien et à déterminer des récidives. C'est ainsi que Kopke et Correa Mendez furent amenés à injecter dans la cavité arachnoïdienne des doses de 10 cc. d'atoxyl à 1 0/00 et même XX gouttes d'une solution à 1 0/0, qui furent parfaitement tolérées, et provoquèrent des améliorations cliniques.

C'est en se basant sur ces données anatomiques, physiologiques, expérimentales et cliniques que divers auteurs ont eu recours aux injections intra-rachidiennes de néosalvarsan dans des cas de syphilis nerveuse. Nous verrons successivement les diverses techniques auxquelles ces auteurs ont eu recours, les accidents qui peuvent suivre les injections ; nous essaierons de déterminer les causes de ces accidents et la technique qui peut permettre de les éviter, ou d'en diminuer l'importance ; nous décrirons cette technique, telle qu'elle est appliquée par M. Ravaut à l'hôpital Saint-Louis ; enfin nous étudierons les résultats thérapeutiques de cette méthode et les indications qu'ils permettent de poser actuellement.

III

LES TECHNIQUES EMPLOYÉES ET LES ACCIDENTS OBSERVÉS

On peut répartir en deux groupes les essais qui ont été tentés d'une intervention intrarachidienne sur les accidents nerveux de la syphilis. Certains auteurs ont employé le néosalvarsan lui-même à des doses et à des concentrations diverses ; d'autres au contraire, voulant éviter les accidents que provoque le sel d'Ehrlich, se sont contentés d'utiliser les propriétés spirochéticides du sérum des malades traités par le salvarsan, et d'injecter ce sérum. Nous étudierons successivement les techniques adoptées par les divers auteurs, en rapportant les accidents auxquels elles ont donné lieu.

Wechselmann traita ainsi 4 malades, deux cas de paralysie et deux cas d'hérédosyphilis congénitales. Il employa une solution de néosalvarsan à 1,5 %

et, dans un cas, une solution plus étendue à 9 o/o. Chez une des malades, il fit deux injections à dix jours d'intervalle, la première de 4 cc, la seconde de 7 cc de la solution à 1. 5 o/o : c'est-à-dire 3, puis 10 mmg de néo-salvarsan ; chez un autre adulte, 4 cc, représentant 6 mmgr ; et il n'aurait pas observé de réaction dans ces cas. Chez l'un des enfants il fit à 6 jours d'intervalle deux injections, la première de 1 cc à 0.9 o/oo, la seconde de 1 cc à 1.5 o/o sans observer de réaction ; tandis que chez l'autre, qui présentait du catarrhe intestinal et des accidents cutanés, la première injection de 1 cc 1,5 mmg fut suivie d'une augmentation du catarrhe avec T. à 39.1 ; la température descendit lentement les jours suivants, tandis que les phénomènes intestinaux s'amendaient, et une seconde injection de 3 mmgr ne détermina pas de réaction.

Wechselmann n'a pas publié la suite de ces observations et conclut seulement à la possibilité des injections intra-rachidiennes de néosalvarsan, dont il conseille l'emploi dans les cas de syphilis nerveuse centrale. Cet essai fut bientôt tenté par Marinesco qui employa une technique analogue à celle de Wechselmann. Il injectait des doses de 4 cc d'une solution à 0.1 80 cc, correspondant à 5 mmgr de néosalvarsan, après prélèvement d'une quantité égale de liquide céphalo-rachidien. Il pratiqua 17 injections chez 14 malades. Dans les cas où les malades reçurent 2 injections, il s'écoulait 1 à 2 mois entre les deux injections.

Les injections provoquèrent des accidents. Dans trois cas seulement, dont 2 paralytiques généraux, il n'y eut pas de réaction. Dans les autres, on observa surtout de la céphalée, dans 7 cas, quelquefois très violente, accompagnée de malaise, de vomissements, de nausées et d'endolorissement des membres, dans la journée de l'injection.

Fréquemment aussi, dans 7 cas, on observa des douleurs dans les membres inférieurs, et un tabétique présenta des crises de douleurs lancinantes le jour de l'injection. Chez trois malades, tous tabétiques, la température s'éleva le jour même à 38 ou au dessus et chez deux autres, cette élévation thermique ne survint que le lendemain de l'injection.

A la suite de ces injections, Marinesco constata encore des accidents plus tardifs, qu'il rapporte également à l'injection. Ce sont surtout des troubles de la miction, qui se retrouvèrent chez 7 malades, dont 3 tabétiques. L'incontinence d'urine, qui existait antérieurement et s'accentua dans deux cas, apparut chez un paralytique général 5 jours après l'injection et persista pendant une huitaine de jours. La rétention d'urine fut plus fréquente ; elle apparut le lendemain de l'injection chez un tabétique qui en avait déjà présenté auparavant ; dans trois trois autres cas, elle survint sans trouble antérieur; chez un paralytique général elle apparut seulement après la seconde injection avec des alternatives d'incontinence ; elle apparut d'emblée chez un amyotrophique et persista un mois ; enfin chez un tabé-

tique elle s'établit au bout de 8 jours après une période de dysurie.

Chez trois tabétiques, l'état général s'aggrava à la suite de l'injection Deux d'entre eux (obs. 4 et 5) qui présentaient des troubles de la marche, durent garder le lit définitivement après l'injection, et l'un d'eux mourut au bout de 3 mois d'infection urinaire. Un autre, tabétique et hémiplégique, vit la motilité des membres inférieurs très diminuée à la suite de l'injection ; et l'amblyopie qu'il présentait fit place à une amaurose complète. Enfin, chez un syringomyélique, qui présentait une paraplégie presque complète avec exagération des réflexes rotuliens, la motilité disparut complètement après une injection de 6 mmgr., et 5 jours après les réflexes étaient abolis. La motilité reparaissait légèrement au bout d'un mois, mais disparut de nouveau à la suite d'une seconde injection, et le malade mourut de l'aggravation d'une eschare qu'il présentait auparavant.

En France, M. Sicard essaya d'injecter 2 à 3 gouttes d'une solution à 0 gr. 30 pour 10 cc. d'eau, diluées dans 5 à 6 cc. du sérum du malade, ou d'injecter le sérum sanguin du malade prélevé aussitôt après l'injection intraveineuse de salvarsan, mais il ne persista pas dans l'emploi de cette méthode, et les premiers essais d'injections intra-rachidiennes de néosalvarsan furent publiés par M. Ravaut, qui y eut recours chez un malade atteint de méningite syphilitique chronique et de tabes. Ce malade reçut à des intervalles de 8 jours 3 injections de 2 cc. de

sérum physiologique, contenant, la première 2 mmgr, la seconde 4 et la troisième 10 mmgr. de néosalvarsan. La première injection ne détermina aucune réaction. Après la seconde, le malade ressentit des douleurs névralgiques dans les membres inférieurs pendant la nuit qui suivit l'injection. Après la troisième, ces douleurs se reproduisirent assez vives pour nécessiter une injection de morphine et se prolongèrent pendant deux jours. De plus, 8 jours après la dernière injection apparaissaient de la difficulté des mictions, qui disparaissait au bout de deux jours, et de la lourdeur des jambes, gênant la marche, qui persistait après 4 mois. A la suite de de ces essais, M. Ravaut adopta l'usage des solutions concentrées, dont nous verrons la technique et les résultats plus loin.

Marie et Levaditi, essayèrent les injections intrarachidiennes de néosalvarsan chez les paralytiques généraux. Ils dissolvaient le sel dans un volume déterminé d'eau fraichement stérilisée, de façon que la dose du produit à injecter fût contenue dans 1 cc. Ils laissaient écouler 3 à 4 cc. de liquide céphalorachidien après ponction lombaire, puis injectaient la dose de néosalvarsan en mélangeant d'abord la solution avec le liquide céphalo-rachidien par des mouvements de va-et-vient du piston de la seringue. Le malade gardait le décubitus pendant quelques heures après l'injection.

Marie et Levaditi injectèrent ainsi 14 malades. Chez 4 d'entre eux ils firent trois injections à des

intervalles de 8 jours, la première de 5,7 mmgr, la seconde de 15 mmgr, la troisième de 4 cgr. Chez 5 autres malades, ils firent une seule injection de 2 cgr. et chez 5 autres une injection de 1 cgr. Les accident varièrent suivant les doses. Sur les 4 malades ayant reçu 3 injections, deux moururent en moins de 2 mois. 5 malades ayant reçu 2 centigrammes, trois moururent, 1, 3 et 5 mois après l'injection. Enfin sur 5 malades ayant reçu 1 cgr, on observa un seul décès. La mort survenait à la suite d'un affaiblissement général progressif. Après les injections les auteurs observèrent de la céphalée dans 3 cas, sans rapport avec la quantité du produit injecté, des douleurs dans les jambes, les reins ou l'abdomen ; ces phénomènes douloureux s'accompagnèrent dans deux cas de vomissements. Enfin, chez 2 des 4 malades ayant reçu de fortes doses de néosalvarsan, on observa des troubles urinaires, rétention d'urine ou incontinence, auxquels s'ajoutèrent chez l'un d'eux des accidents moteurs, parésie des membres inférieurs.

En même temps que paraissaient les observations de Marie et Levaditi, M. Ravaut publiait les premiers résultats de ses essais avec des solutions concentrées, et MM. Jeanselme, Vernes et Bloch rapportaient les observations de 10 malades traités par cette méthode. Ils préparaient une solution exactement dosée à 1 mmgr par cc ; ils injectaient d'abord 1/4 de mgr, puis de 8 en 8 jours des doses croissantes, jusqu'à 5 mmgr. au maximum. Avant

chaque injection ils prélevaient environ 8 cc de liquide céphalorachidien, et après l'injection le malade gardait le décubitus pendant 24 heures. Les accidents furent minimes ; une + T à 38 chez quelques malades ; chez les tabétiques, des crises douloureuses, en général atténuées, revêtant le type habituel, ne se produisant qu'aux premières injections. Les auteurs insistent sur l'absence de réaction méningée après ces injections ; nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de cette interprétation de leurs résultats.

Enfin M. Bériel rapporta deux observations de paralytiques généraux à qui il fit des injections de néosalvarsan. La dose à injecter était dissoute dans 4 cc d'eau distillée, méllée à 10 cc de liquide céphalorachidien qu'il retirait par la ponction lombaire. Chez un des malades (obs. I) il injecta 3 cgr de néosalvarsan. Il y eut une vive réaction, qui débuta 2 jours seulement après l'injection. Le malade fut pris de vomissements, puis de frissons violents, avec + T à 40.9, et un pouls seulement à 114. Une ponction lombaire ramenait ce jour-là un liquide puriforme avec de nombreux polynucléaires. Pendant deux jours, les vomissements persistaient, et la température restait à 40 ; puis les symptômes s'amendèrent peu à peu et ce n'est qu'au bout de 11 jours que la fièvre tomba et que le liquide céphalorachidien redevint normal. Le malade mourut au bout de 3 mois dans la cachexie.

Le second malade reçut deux injections, la pre-

mière de 15 mmgr., la seconde, 8 jours après, de 3 cgr de néo-salvarsan. Quelques minutes après la première injection, le malade était pris de douleurs lombaires violentes, sans irradiation ; et déjà au bout d'une demi-heure, la température était à 38°2. Elle redescendait le lendemain, mais une ponction lombaire ramena un liquide où l'on trouvait avec les lymphocytes des polynucléaires. Après la seconde injection, le malade fut pris le lendemain de rétention d'urine qui nécessita des cathétérismes pendant 12 jours, et fit place au bout de ce temps à de l'incontinence de l'urine et des selles. De plus, au bout de 15 jours, la marche devenait incertaine, et il s'établissait une paraplégie flasque avec quelques douleurs des membres inférieurs.

Enfin dans ces deux cas, l'auteur avait été frappé par la déchéance générale consécutive aux injections intra-rachidiennes. Il renonça aux injections intra-rachidiennes de néo-salvarsan pour leur préférer, soit les injections intrarachidiennes de sérum suivant la méthode de Swift et Ellis, soit les injections intracrâniennes par voie orbitaire.

Telles sont les techniques employées successivement par les auteurs qui ont eu recours aux injections intrarachidiennes de néo-salvarsan. Il nous reste à étudier les essais de thérapeutique rachidienne faits avec du sérum spirochéticide. La principale publication sur ce sujet est celle de Swift et Ellis. Ces auteurs avaient d'abord essayé d'injecter du néo-salvarsan, à la dose de 1/2 à 1 mmgr, en

prenant comme excipient un mélange de 12 cc. de sérum humain normal et de 8 cc de solution salée physiologique. Ils observèrent chez un tabétique des douleurs fulgurantes violentes pendant quelques heures et de la rétention d'urine temporaire à la suite de l'injection. Ces accidents les décidèrent à utiliser les propriétés spirochéticides du sérum des malades traités par le sel d'Ehrlich. Déjà Marinesco avant eux avait eu recours à des injections intra-rachidiennes du sérum de malades ayant reçu du 606 intra-musculaire ou intra-veineux, avec quelques résultats ; mais il ne continua pas ses essais. Swift et Ellis les reprirent et publièrent les observations de 32 malades ainsi traités. Le sérum spirochéticide était obtenu par coagulation et centrifugation du sang prélevé une heure après l'injection intra-veineuse de néo-salvarsan ; on prélevait le le lendemain 12 cc du sérum, qu'on mélangeait à 18 cc de sérum physiologique ; et ces 30 cc étaient injectés après chauffage à 56° pendant une demi-heure. L'injection était faite à l'aide d'une seringue de 20 cc reliée à l'aiguille à ponction par un tube de caoutchouc de 40 centimètres ; les auteurs laissaient d'abord s'écouler une quantité de liquide céphalo-rachidien suffisante pour réduire sa pression à 30 mm, et laissaient pénétrer le sérum presque sous la seule action de la pesanteur. Ils injectaient ainsi le sérum, provenant du malade lui-même ou d'un autre sujet, à des intervalles variables,

de 8 jours au minimum, et un nombre de fois variable.

Ces injections s'accompagnaient aussi d'accidents que les auteurs disent avoir été légers. C'étaient le plus souvent des douleurs dans les membres inférieurs, en général modérées, qui disparaissaient quelques heures après l'injection. Elles seraient survenues plutôt chez les tabétiques que dans les autres formes de syphilis cérébro-spinale, elles cédaient à la phénacétine ou à la codéïne, mais nécessitaient quelquefois l'emploi de la morphine.

Une méthode analogue a été appliquée par Robertson au traitement de la paralysie générale. En même temps qu'un traitement intra-veineux, Robertson administrait à ses malades des injections intra-rachidiennes, soit de sérum anti-syphilitique, soit d'un sérum salvarsanisé, comme celui de Swift et Ellis. Le sérum antisyphilitique était obtenu par coagulation du sang de malades ayant reçu trois jours auparavant une injection intra-veineuse de salvarsan ; son action était dûe aux anticorps qu'il contenait. Robertson le mélangeait à du sérum normal et injectait 10 à 15 cc du mélange stérile, vieux de 24 à 48 heures, après écoulement d'une quantité égale de liquide céphalo-rachidien. Ces injections se faisaient dans l'intervalle de deux intraveineuses, et produisaient rarement une réaction notable.

Robertson fit également des injections de sérum salvarsanisé, qu'il obtenait par coagulation du sang

du malade prélevé une heure après une injection intraveineuse de salvarsan. Le sérum avant l'injection subissait le même traitement que le sérum antisyphilitique, mais on l'injectait le jour même, et par doses de 3 à 4 cc seulement. On observait une légère poussée thermique après l'injection.

Ces injections de sérum spécifique offraient l'inconvénient d'avoir une action inférieure à celle des solutions de néo-salvarsan. MARINESCO et MINEA songèrent à utiliser ce sérum comme excipient et à y dissoudre le sel à injecter. Ces expériences leur montrèrent que le sérum ainsi salvarsanisé « in vitro » immobilise plus rapidement le tréponème que le sérum salvarsanisé « in vivo » adopté par SWIFT et ELLIS ; l'action du sérum est d'autant plus grande qu'il contient plus d'arsenic. Ils ajoutaient donc le sel à injecter au sérum du malade, préalablement inactivé, qu'ils gardaient pendant 3/4 d'heure à l'étuve à 37°. Ils pratiquaient 1 à 5 injections de 6 à 12 milligrammes de néo-salvarsan à des intervalles d'une semaine, et traitèrent ainsi 20 malades. Les auteurs n'indiquent pas la quantité d'excipient utilisée pour l'injection. Un seul malade présenta de la température pendant 24 heures. Ils observèrent seulement des douleurs fulgurantes chez quelques malades, et surtout de la rétention d'urine, passagère chez l'un d'eux, permanente chez un autre, chez qui elle se termina par de l'infection urinaire.

Quant au malade traité par TZANCK et MARCORELLES, il reçut une injection de 10 cc. de son

propre sérum préparé, où l'on avait fait dissoudre 6 milligrammes de néosalvarsan, et ne présenta pas d'accidents.

En somme, avec ces diverses techniques, les auteurs observèrent des accidents souvent sérieux, et l'on ne serait pas en droit d'exposer le malade à ces accidents. Nous devons donc chercher à présent quelles en sont les causes, et s'il est possible de les éviter.

IV

CLASSIFICATION ET CAUSES DES ACCIDENTS

Nous avons vu, en étudiant les diverses techniques, quels étaient les accidents observés à la suite des injections intrarachidiennes de néosalvarsan. Nous essaierons de les grouper en syndrômes pour en pouvoir mieux déterminer les causes ; celles-ci une fois connues, il sera facile de fixer les règles de la technique qui permettra d'éviter ces accidents.

Si l'on examine les observations des divers auteurs, on s'aperçoit que parmi les accidents consécutifs aux injections intrarachidiennes, les uns sont immédiats, les autres plus tardifs. Les accidents immédiats consistent le plus souvent en céphalée, accompagnée quelquefois de nausées ou de vomissements, en douleurs dans l'abdomen, les reins, ou les membres inférieurs. Ce syndrôme doulou-

reux peut, chez les tabétiques, revêtir l'aspect des crises habituelles à chaque malade. En même temps il est fréquent de noter une élévation de température aux environs de 38, et un malaise général avec agitation, courbature, vertiges, tous ces accidents se prolongeant en moyenne 24 heures après l'injection, pour disparaître ensuite complètement.

Les accidents tardifs sont des accidents urinaires et des accidents moteurs. Les troubles urinaires consistent en rétention d'urine ou incontinence, isolés ou alternées ; ils apparaissent environ après une semaine, quelquefois plus tôt, rarement plus tard ; ils peuvent régresser quelquefois, mais sont plus souvent définitifs. Quant aux troubles moteurs, ils se manifestent du côté des membres inférieurs ; c'est de la faiblesse des jambes, allant parfois jusqu'à l'impotence absolue, survenant surtout après des doses élevées ou à la suite de plusieurs injections. Enfin on peut voir l'état général s'altérer, et les malades s'affaiblir progressivement et tomber dans le gâtisme, comme le montrent plusieurs cas de Marie terminés par la mort.

* * *

Parmi ces accidents, il est évident que les uns doivent relever de l'action de l'excipient, les autres étant dûs au contraire à l'action du médicament injecté. Les accidents dûs à l'excipient se retrouveront dans toutes les injections intrarachidiennes et il suffit pour les reconnaître de comparer les

accidents consécutifs aux injections de néosalvarsan avec ceux qui suivent les injections de mercure ou de cocaïne. A la suite des injections de mercure, LEVY, SAPPEY, signalent des douleurs toujours vives dans les régions sacrée et lombaire et dans les membres inférieurs, de la céphalée occipitale et frontale, des vomissements et des nausées, le tout s'accompagnant d'une réaction thermique aux environs de 38.5 ; ces divers accidents ont en général une durée de 24 à 48 heures. Les douleurs surtout seraient assez vives d'après M. SICARD pour nécessiter des injections de morphine. Après les fortes doses seulement, on observait des signes persistants, paraplégies ou troubles sphinctériens. De même après les rachicocaïnisations, on observait après l'anesthésie de la céphalée, de la raideur de la nuque, des nausées et des vomissements du malaise général une température de 38 à 40°, et parfois des troubles sphinctériens. M. RAVAUT (1) a montré que ces accidents des rachicocaïnisations étaient dus à l'eau des solutions, qu'ils survenaient avec la même intensité après une injection d'eau pure; il a reconnu que ces accidents correspon-

(1) RAVAUT et AUBOURG, Le liquide céphalorachidien après la rachicocaïnisation. *Soc. Biol.* 15 juin 1901.

GUINARD, RAVAUT et AUBOURG, Nouvelle solution de cocaïne pour la rachicocaïnisation. *Presse méd.* 5 novembre 1902.

RAVAUT in th. BERTHET. Les perfectionnements récents de la rachicocaïnisation Paris 1902.

RAVAUT. Anesthésie chirurgicale limitée à la région génitopérinéo-anale par injection intrarachidienne de solutions concentrées *loc. Biol.* 22 juin 1907.

daient à une réaction de la séreuse méningée, tendant à ramener au taux primitif la tension superficielle du liquide céphalo rachidien troublée par l'injection et il a pu éviter ces accidents ou les réduire au minimum en se servant de solutions hypertoniques. Les mêmes accidents s'observent encore dans les cas de sérothérapie intra-arachnoïdienne, et constituent la méningite sérique. M. Sicard (1) a établi qu'une injection arachnoïdienne quelle qu'elle soit, d'une substance inerte d'un corps gazeux, d'un liquide artificiel ou physiologique, déterminait invariablement une réaction méningée aseptique dont il a pu étudier l'histologie.

Les travaux de MM. Ravaut, Sicard, montrent donc que les accidents qui accompagnent les injections intrarachidiennes sont la manifestation d'une réaction méningée consécutive à ces injections, et nous voyons qu'il s'agit là d'une réaction banale, sans rapport avec la nature du médicament injecté.

Dans tous ces accidents, nous reconnaissons pré-

(1) Sicard et Salin. Réactions méningées consécutives aux injections arachnoïdiennes lombaires de sérum de cheval et de sérum artificiel *Soc. Biol.* 19 mars 1910, et journ. de médec, de Paris, 2 avril 1910.

Sicard. Histologie des réactions méningées aseptiques provoquées chez l'homme *Soc. Biol.* 25 juin 1910.

Sicard. Réaction méningées après sérothérapie dans 2 cas de méningite cérébrospinale *Soc. hôp.* 20 juillet 1910.

Sicard. La méningite sérique et les accidents anaphylactiques après sérothérapie rachidienne. Congrès Médec. Paris octobre 1910.

Sicard. La méningite sérique *journ. Méd. français* 15 mai 1911.

Sicard. Les injections sous-arachnoïdiennes *Journ. Méd. franc.* 15 mai 1913.

cisément les accidents immédiats qui suivent les injections intrarachidiennes de néosalvarsan. Il paraît donc légitime d'attribuer à l'action irritante de l'excipient ces accidents immédiats. (1) Du reste la nature de ces accidents est bien montrée par les observations de M. Bériel, dont les malades présentèrent au complet le syndrome d'une réaction méningée très vive ; la ponction lombaire ramena chez l'un d'eux le lendemain de l'injection un liquide puriforms, riche en polynucléaires ; chez l'autre, la formule cytologique était mixte, à polynucléaires et à lymphocytes associés. Le liquide céphalorachidien redevenait normal au bout de huit à dix jours.

Ces accidents se retrouvent avec plus ou moins d'intensité suivant les cas, dans toutes les observations, aussi bien chez les auteurs qui ont utilisé les solutions aqueuses de néosalvarsan, que chez ceux qui ont eu recours à des sérums salvarsanisés. Dans les cas où la réaction clinique ne fut pas apparente, on retrouve encore la trace de la réaction méningée

(1) M. Sicard cherche à provoquer cette action irritante dans les injections intrarachidiennes. Il détermine ainsi une méningite de remplacement, qui « dans le tabès libèrera au moins en partie les racines et les culs-de-sac léptoméningés des infiltrations embryonnaires qui les enserrent », et qui favorise en troublant la perméabilité méningée le passage dans le liquide céphalorachidien des médicaments introduits dans la circulation générale. Cette méthode qui aurait donné à M. Sicard des résultats dans le traitement de certains symptômes du tabès inférieur ne met pas en jeu l'action spécifique d'un médicament : l'injection d'eau alcoolisée sera aussi efficace qu'une injection de néosalvarsan ; et d'autre part ces injections, très douloureuses, sont difficilement acceptées par les malades.

dans les examens cytologiques. Elle est nette par exemple chez un malade de M. Bériel qui reçut des injections de sérum ; le liquide céphalo-rachidien 3 jours après l'injection était ambré, riche en globules rouges, en polynucléaires et en lymphocytes. Cependant Swift et Ellis ne mentionnent pas cette réaction méningée, et M. Jeanselme insiste même sur son absence. Mais ces auteurs ponctionnaient leurs malades tous les huit jours, et la réaction au bout de ce temps s'était déjà dissipée ; la ponction lombaire ne peut la rendre manifeste que le lendemain même de l'injection. Quelques malades de M. Ravaut injectés suivant la technique de M. Jeanselme présentèrent à la suite de l'injection une réaction méningée dont une ponction lombaire pratiquée le lendemain donna la preuve, et qui avait complètement disparu au bout de huit jours.

On voit ainsi qu'avec toutes les techniques étudiées jusqu'ici on retrouve les mêmes accidents immédiats à la suite des injections intra-rachidiennes de néo-salvarsan, et qu'ils sont dûs à l'action irritante de l'excipient, eau distillée ou sérum, le néo-salvarsan n'intervenant pas dans leur production. L'action thérapeutique étant, comme l'ont montré Marinesco et Minea, proportionnelle à la teneur en néo-salvarsan des solutions injectées, on peut rejeter l'emploi des divers sérums salvarsanisés, qui, comme nous l'avons vu, donnent lieu comme les solutions aqueuses, à une réaction méningée

immédiate. Pour éviter cette réaction, on la réduire au minimum, on ne devra pas modifier la nature de l'excipient, ou devra réduire au minimum la quantité de cet excipient et recourir à l'emploi de solutions concentrées, que la solubilité extrême du néo-salvarsan permet d'obtenir avec facilité. C'est ce qu'a fait M. Ravaut, utilisant pour les injections intra-rachidiennes les mêmes solutions hypertoniques dont il se sert pour les injections intra-veineuses ; et nous verrons que cette technique, pour le néo-salvarsan comme pour la cocaïne, a pu rendre insignifiants les accidents immédiats consécutifs aux injections.

*
* *

Contrairement aux accidents immédiats, les accidents tardifs ne se retrouvent pas dans toutes les observations que nous avons vues. Ces accidents, troubles urinaires et surtout moteurs, affaiblissement général, ne sont pas survenus chez les malades qui ont reçu des injections de sérum salvarsanisé, mais seulement chez les malades qui ont reçu du néo-salvarsan. Parmi ces derniers, on ne les retrouve pas chez les malades de Jeanselme, de Ravaut : on les rencontre chez les malades de Marinesco, de Marie et Levaditi, de Bériel. L'affaiblissement général progressif en particulier n'a été observé que par Marie et Levaditi et par Bériel. L'explication de ces différences se trouve dans la différence des doses de néo-salvarsan injectées,

Les accidents tardifs n'ont été observés que chez les malades ayant reçu des doses élevées de néosalvarsan : les malades de Marie et Levaditi recevaient 1, 2 ou 4 cgr. ; ceux de Bériel, 1,5 et 3 cgr. de néosalvarsan. Les autres au contraire ont reçu moins de 5 mmgr. du sel, et la dose injectée était évidemment encore moindre pour les malades qui recevaient du sérum salvarsanisé.

Ces accidents tardifs semblent donc liés à la quantité du médicament injecté, leur apparition à la suite de doses élevées de préférence montre bien leur nature toxique ; et pour les éviter, il suffira, tout en injectant une dose suffisante pour produire un un effet thérapeutique, de ne pas atteindre la dose toxique. Il s'agit donc de déterminer quelle est la dose efficace et inoffensive. A priori, on devra songer à injecter une dose telle que sa dilution dans le liquide céphalo-rachidien soit égale à la dilution du néosalvarsan dans la masse du sang, après une injection intra-veineuse. Les doses des injections intra-veineuses varient entre 0.15 et 0,90 cgr.; étant donnée la sensibilité qu'on attribue au tissu nerveux vis-à-vis du néosalvarsan, on choisira comme terme de comparaison une dose faible, celle de 0.30 cgr. et on injectera une dose qui, répartie dans la masse du liquide céphalo-rachidien donne une dilution comparable à celle de ces 0.30 cgr. répartis dans la masse du sang. La masse totale du liquide céphalo-rachidien a été évaluée différemment par les

auteurs (1), elle serait de 125 à 150 gr pour Cotugno, de 62 gr pour Magendie. Plus récemment, Luschka indique 75 gr, R. Wagner, 82 gr., Testut 100 à 150 gr ; et Mestrezat à l'autopsie d'un sujet sain en a recueilli 60 à 80 gr. Le chiffre de 100 cc est d'après ces données d'une approximation suffisante pour la clinique : et la masse du sang étant en moyenne de 4 1/2 à 5 litres, une règle de trois montrera que pour obtenir dans les 100 cc de liquide céphalo-rachidien une concentration du médicament égale à celle que donnent 0.30 cgr. dans 5 litres, on devra injecter une dose de 6 mmgr.

Les essais cliniques ont confirmé ces notions théoriques, et ont montré à M. Ravaut qu'une dose de 6 mmgr était la dose optima ; les accidents d'intolérance ne se sont montrés qu'avec des doses de 10 mmgr ou plus. Il sera donc prudent de ne pas dépasser cette dose dans chaque injection, de répéter les injections comme pour les intraveineuses, mais de laisser, entre les injections, un intervalle d'une semaine au moins, et de les faire par séries, que sépareront des intervalles plus longs, pour ne pas exposer le malade à des effets cumulatifs.

La dose à injecter étant ainsi limitée, y aura-t-il un avantage à recourir aux injections intra-rachidiennes ? Il suffit, pour s'en rendre compte, de se reporter au travail de Sicard et Bloch ; nous avons vu que ces auteurs, après une injection intra-veineuse

(1) Mestrezat, le liquide céphalo-rachidien, th. Montpellier, 1911-12.

de 0.50 cgr de salvarsan, correspondant à 0.75 cgr de néo-salvarsan, retrouvaient dans le liquide céphalo-rachidien une quantité d'arsenic représentant 4 à 6 mmgr par litre ; et, le néo-salvarsan contenant 1/3 environ d'arsenic en poids, 12 à 18 mmgr de néo-salvarsan par litre. Or, une injection intra-rachidienne permet d'injecter 6 mmgr dans le liquide céphalo-rachidien, c'est-à-dire 6 cgr. par litre.

On voit donc, en admettant que la perméabilité méningée soit la même chez des sujets présentant des altérations chroniques des méninges que chez des sujets à méninges saines, que le tissu nerveux, après une injection intrarachidienne est en contact avec une dose de médicament au moins triple de celle qui pénètre après une injection intra-veineuse.

Nous voyons donc que les accidents immédiats des injections intra-rachidiennes sont des accidents d'irritation dûs au liquide injecté, que les accidents tardifs sont des accidents toxiques, dûs à des doses trop fortes. La réduction du liquide au minimum par l'emploi de solutions concentrées, la limitation des doses et l'espacement des injections nous paraissent être les conditions qui permettront d'éviter ces accidents C'est sur ces données qu'est fondée la méthode appliquée par M. Ravaut à l'hôpital Saint-Louis, et c'est cette méthode, la méthode des injections concentrées que nous allons à présent étudier.

V

L'EMPLOI DES SOLUTIONS HYPERTONIQUES, (TECHNIQUE DE M. RAVAUT)

La technique des injections intra-rachidiennes, telle qu'elle est appliquée par M. Ravaut à l'hôpital Saint-Louis est des plus simples. M. Ravaut se sert pour ses injections d'une seringue et d'une aiguille spéciale (1). L'aiguille a son extrémité amincie sur une longueur d'un centimètre au moins. « Cet amincissement a été fait pour que le trou pra-
« tiqué dans la dure mère fût le plus petit possible,
« car son obturation ou sa cicatrisation se feront
« d'autant plus vite qu'il sera plus petit. On dimi-
« nuera ainsi la perte du liquide céphalo-rachidien
« qui se fait forcément après la piqûre, car la dure

(1) Ravaut, Ann. de médecine, janvier 1914.

« mère étant une membrane parcheminée ne se re-
« ferme pas immédiatement après la ponction. La
« formation de cette véritable fistule est peut-être la
« cause de la céphalée fréquente après la pouction
« Pour renforcer cette partie amincie de l'aiguille le
« fil ordinaire a été remplacé par un petit mandrin
« qui se moule sur l'aiguille ; son biseau correspond
« exactement à celui de l'aiguille au moyen de deux
« petites encoches faites au niveau du pavillon.
« Cette aiguille a été construite en platine osmium ;
« elle ne rouille pas comme l'acier, ne s'oxyde pas
« comme le nickel. »

« La seringue est une seringue en verre ordinaire,
« du type de la seringue de Barthélemy, construite
« par M. Luer. Le piston est en verre armé. Elle est
« très exactement graduée en gouttes d'eau. »

La solution employée est une solution de néo-salvarsan à 6 o/o dans l'eau distillée. Elle est préparée au moment même l'usage en dissolvant 0gr. 30 de néo-salvarsan dans 5 cc. d'eau distillée. On a ainsi une solution hypertonique contenant 3 millig. de néo-salvarsan par goutte de liquide. La dose injectée a varié de 3 à 12 milligrammes, mais après quelques essais M. Ravaut s'est arrêté à la dose optima de 6 milligrammes.

Pour n'injecter que quelques milligrammes de néosalvarsan et les apprécier facilement, M. Ravaut a utilisé récemment une solution de 0 g. 15 dans 7 ccubes 1/2, ce qui représente un milligramme de néosalvarsan par goutte d'eau.

La solution étant préparée, les divers temps de l'injection telle que la décrit M. Ravaut, sont :

1° Charger la seringue de la dose à injecter ;

2° Pratiquer la ponction lombaire ;

3° Adapter la seringue à l'aiguille et aspirer un peu de liquide rachidien, pour que le mélange se fasse dans le corps de pompe ;

4° Pousser lentement l'injection, et aspirer à nouveau un peu de liquide qu'on refoule aussitôt ;

5° Aussitôt l'injection terminée, retirer seringue et aiguille en même temps, et faire coucher le malade le plus rapidement possible, la tête très basse et le bassin élevé, afin que la solution hypertonique diffuse vers le crâne.

En somme la solution ne diffère en rien des solutions concentrées, que M. Ravaut avait déjà préconisées pour les injections intra-veineuses, et la seule difficulté de l'intervention se borne à la ponction lombaire. Celle-ci se fait comme d'ordinaire, médiane ou latérale. Nous préférons de beaucoup la ponction médiane, l'aiguille étant enfoncée dans l'espace inter-épineux le plus facilement accessible à la palpation à la hauteur des crêtes iliaques, et maintenue exactement perpendiculaire au plan de la peau. Dans la ponction latérale il est plus difficile d'apprécier exactement la direction à donner à l'aiguille, et on s'expose à une ponction blanche, tandis que par la ponction médiane l'erreur est impossible.

Après la ponction, il n'est pas indispensable de

retirer du liquide céphalo-rachidien, étant donnée la faible quantité de liquide injectée. La plupart des injections faites par M. Ravaut ont été précédées d'une évacuation de quelques centimètres cubes de liquide, mais seulement à cause de la nécessité des examens cytologiques, et, dans les cas où il n'y eut pas d'évacuation, les suites furent identiques.

La position du malade après l'injection est importante également pour la diffusion du médicament, et elle sera naturellement plus importante encore s'il s'agit de lésions intracrâniennes. Le malade restera couché la tête basse et le siège élevé pendant quatre heures environ. Les malades gardent le lit le jour de l'injection, mais se lèvent dès le lendemain. La marche du traitement est réglée d'après les résultats des examens cytologiques du liquide céphalorachidien. Les injections sont répétées toutes les semaines ; le traitement est appliqué en même temps qu'un traitement intraveineux.

* * *

Les réactions immédiates consécutives à l'injection sont minimes, quelle que soit la dose injectée. On n'observe jamais de nausées ni de vomissements ; la céphalée est inconstante, et paraît être en rapport avec l'évacuation du liquide céphalo-rachidien qui a le plus souvent accompagné la ponction. Chez les tabétiques parfois ont peut noter des crises douloureuses du type habituel au malade, mais elles ne sont jamais d'une grande intensité,

et ne rappellent en rien les douleurs qui accompagnent les injections faites avec des solutions étendues ou isotoniques. Cette réaction est plus fréquente à la suite de la première injection, et ne se reproduit pas après les suivantes. Chez la plupart des malades on ne constate guère que quelques fourmillements sans importance dans les jambes ou dans les pieds. Il n'a jamais été nécessaire de recourir à la morphine ni à aucun calmant. La température était prise toutes les trois heures dans la journée qui suivait l'injection ; elle peut monter légèrement de 9 à 15 heures après l'injection pour redescendre trois heures plus tard ; mais il est rare qu'elle dépasse 38. La plupart des malades de M. Ravaut recevaient à la fois une injection intra-rachidienne et une intra-veineuse ; et la réaction était due bien plus à l'intra-veineuse qu'à l'intra-rachidienne concomitante.

Chez un seul malade M. Ravaut put observer un accident immédiat sérieux ; c'était un paralytique général qui, lors de la septième injection ressentit, au moment de la ponction une vive secousse dans la jambe gauche, tandis que du sang s'écoulait par l'aiguille. On poussa cependant une injection de dix milligrammes. Les jours suivants le malade éprouva seulement de la difficulté à uriner, et huit jours après il reçut encore sept milligrammes, sans accidents. Mais la semaine suivante, quinze jours après la ponction qui avait été douloureuse, il ressentit des douleurs dans la jambe gauche, et présenta

peu à peu les signes d'une sciatique névrite qui régressa ensuite lentement. Cet accident serait dû pour M. Ravaut à ce qu'une racine fut piquée lors de cette ponction douloureuse, et le médicament injecté dans cetie racine même. Il sera facile d'éviter un tel accident en s'assurant après la ponction, avant de pousser l'injection, qu'il ne s'écoule pas de sang par l'aiguille, et en recommençant la ponction si une racine a été piquée.

Nous voyons que par cette méthode les accidents immédiats, relevant de l'injection elle-même, peuvent être évités. Quant aux accidents tardifs, nous avons vu qu'ils sont dûs à une action toxique du médicament ; et par cette méthode d'injections répétées à des doses relativement faibles, ils auront moins de chances de se produire. Cependant l'arsenic paraissant ne s'éliminer que lentement, la répétition trop fréquente des injections ou leur espacement insuffisant pouvait, avec des doses même normales, entraîner des accidents. Deux des malades de M. Ravaut ont présenté de ces accidents qui paraissent dûs au médicament. L'un était un syphilitique atteint de paraplégie (obs. IV) ; les troubles légers qu'il présentait à son entrée à l'hôpital firent place brusquement à une paraplégie complète la veille même du jour où il devait recevoir sa première injection intra-rachidienne. Après quatre injections, son état s'était amélioré, il pouvait se lever et ne perdait plus ses selles. Comme il s'agissait d'un cas rebelle, chez un ma-

lade déjà traité depuis longtemps par de fortes doses de néosalvarsan intraveineux, il parut utile d'agir vite, et ce malade reçut en tout huit injections intra-rachidiennes à des intervalles de moins de huit jours, et jusqu'à douze milligrammes à la fois. L'amélioration qui avait succédé aux premières injections intra-rachidiennes ne se maintint pas. La paraplégie spasmodique évolua vers la flaccidité et le malade est actuellement encore dans le même état. Il semble bien dans ce cas qu'il s'est agi d'un accident toxique, et cependant on ne peut l'affirmer ; les conditions dans lesquelles est survenue la première atteinte de paraplégie montrent qu'on ne doit pas se hâter d'incriminer le traitement dans la pathogénie des accidents.

Une autre malade (obs. IX), atteinte de paralysie générale supporta sept injections sans accidents en sept semaine ; mais à la suite de la huitième apparut aussitôt une rétention d'urine, nécessitant des cathétérismes, qui persista pendant huit jours. On peut attribuer cet accident aux injections : la malade n'avait jamais auparavant présenté de troubles de la miction, et n'en a plus présenté depuis.

Mais dans ces deux cas, les accidents ne sont survenus qu'après un nombre excessif d'injections, et ils n'ont été graves que dans le premier cas, où les doses avaient été trop élevées et trop rapprochées. On peut, semble-t-il, les éviter en faisant les injections intra-rachidiennes par séries, chaque série comportant un nombre limité d'injections ; on lais-

sant un intervalle d'un moins une semaine entre deux injections consécutives, et d'un mois et demi à deux mois entre deux séries d'injections intra-rachidiennes. En effet aucun des autres malades traités n'a présenté de tels accidents ; ils ont reçu six injections par série, et il semble qu'on ne doive pas dépasser ce chiffre.

* * *

Il est assez fréquent de voir survenir après un nombre variable d'injections quelques petits signes, qui sont comme une réduction des accidents toxiques moteurs ou urinaires, et semblent indiquer qu'on est près de la limite de tolérance du malade C'est de la faiblesse des jambes, et une pesanteur lombaire qui se montrent le jour de l'injection et le lendemain, puis disparaissent pour reparaître à l'injection suivante. Mais c'est surtout de la difficulté des mictions, qui suit la même marche. Les malades sont obligés de se lever pour pouvoir uriner, et font des efforts pendant quelques minutes avant que la miction commence. Les malades ont présenté cet accident, les uns après la 4e, d'autres après la 6e injection, d'autres seulement à la seconde série d'injections. Ces petits signes sont d'abord passagers, se montrent pendant un ou deux jours après l'injection, pour disparaître ensuite et reparaître à l'injection suivante. Ils deviennent de plus en plus tenaces avec le nombre des injections ou avec des doses un peu élevées, finissent par s'installer d'une

manière permanente, et peuvent persister plusieurs semaines après la cessation des injections.

Toutefois, si l'on s'en tient aux doses que nous avons vues, on n'observera que ces petits signes passagers, et on n'aura pas à craindre les accidents toxiques qui se sont présentés à la suite de doses supérieures à un centigramme. Le seul incident qui ne puisse être évité est la gêne des mictions. Elle ne deviendra une contre-indication à la continuation du traitement que si elle prend une importance plus grande ; mais en général le malade s'en aperçoit à peine et ne s'en plaint pas.

Ce sont là les seuls accidents qui aient été observés chez les malades de M. Ravaut ; 14 malades ont reçu 110 injections intrarachidiennes sans qu'on constate autre chose que de la gêne des mictions, et sans réaction immédiate après l'injection. Nous avons vu au contraire quels accidents sont survenus chez les malades injectés avec des solutions étendues ; la plupart du temps ces injections étaient extrêmement douloureuses, nécessitant l'emploi de la morphine, et les malades acceptaient avec difficulté un tel traitement. On peut voir du reste par l'Obs VI rapportée plus loin qu'un malade ayant reçu une injection intrarachidienne dont la concentration (6 milligr. dans 4 gouttes d'eau) était égale à la moitié de la concentration habituelle présenta à la suite des nausées, de vives douleurs, qui ne se produisaient pas habituellement ; et les mêmes accidents se montrèrent plus intenses après une in-

jection plus étendue, quoique à dose moins élevée, de 3 milligrammes dans 3 cc d'eau.

On voit que les accidents qui peuvent accompagner les injections intrarachidiennes faites avec des solutions concentrées ne peuvent être comparés à ceux qui suivent l'emploi des solutions diluées, ou même isotoniques. La plupart des malades ayant reçu des solutions concentrées ne présentaient même aucune réaction consécutive, et supportaient l'injection intrarachidienne aussi bien qu'une intraveineuse. L'emploi des solutions concentrées rend donc les injections intrarachidiennes de néosalvarsan inoffensives et pratiques, et permet d'envisager la possibilité d'un emploi moins restreint de cette méthode. Il nous reste à étudier les résultats de ce traitement intrarachidien, et à voir s'il peut offrir un moyen d'action efficace contre les accidents nerveux de la syphilis.

VI

RÉSULTATS OBSERVÉS ET INDICATIONS DES INJECTIONS INTRA-RACHIDIENNES DU NÉOSALVARSAN

Pour essayer de dégager les indications des injections intra-rachidiennes, nous résumerons d'abord les résultats obtenus à la suite de leur emploi par les divers auteurs, puis ceux que nous avons pu observer chez les malades traités par M. Ravaut, et dont les observations sont rapportées plus loin.

Les résultats observés par les divers auteurs ne concordent pas, et nous essaierons de déterminer les causes de ces divergences. Wechselmann s'est contenté de montrer la possibilité des injections intra-rachidiennes de néosalvarsan, et n'a pas publié la suite de ses observations. Quant à Marinesco, il constate à peine une amélioration peu marquée

dans deux cas de myélite syphilitique, et n'obtient aucun résultat chez des tabétiques.

Swift et Ellis insistent moins sur les résultats cliniques que sur les modifications cytologiques du liquide céphalo-rachidien consécutives au traitement. Ils observèrent fréquemment la diminution des douleurs des tabétiques, qui fut nette chez 4 d'entre eux. Les troubles sphinctériens étaient en général peu modifiés ; ils furent cependant améliorés chez un tabétique et dans un cas de syphilis cérébro-spinale. Quant aux modifications cytologiques, la lymphocytose cédait facilement en général ; l'augmentation du taux de l'albumine et la réaction de Wassermann se modifiaient plus lentement. La réaction de Wassermann devint négative dans 13 cas, et son intensité fut très diminuée dans 10 autres cas sur 32 malades traités. Il n'y eut pas de modifications chez 3 malades seulement, dont un paralytique général, et deux malades dont le traitement ne datait que de deux mois. Swift et Ellis, en même temps que des intra-rachidiennes, faisaient des injections intra-veineuses aux malades traités ; mais ils observèrent les mêmes améliorations cytologiques chez des malades qui reçurent seulement des injections intra-rachidiennes.

Robertson traita des paralytiques généraux par des injections intrarachidiennes, associées à un traitement intra-veineux et à l'administration de doses élevées d'urotropine. Il dit avoir obtenu dans l'ensemble des résultats peu favorables, mais avoir

souvent observé une légère amélioration après la première ou la deuxième injection. Chez 5 des 12 malades traités, les phénomènes d'excitation cédèrent au traitement, et trois d'entre eux purent quitter l'hôpital ; l'un récidiva au bout de six mois, un autre mourut d'accident et le troisième était bien portant au bout d'un an. Cependant l'auteur n'ose conclure à l'efficacité spécifique des injections intrarachidiennes, la plupart des traitements énergiques amenant de telles améliorations, et les rémissions spontanées étant d'autre part fréquentes dans la paralysie générale. Quant aux résultats cytologiques, ils furent minimes : sur les 12 cas traités, la lymphocytose diminua notablement dans 3 cas, et légèrement dans 3 autres. La réaction de Wassermann diminua souvent d'intensité, mais ne devint jamais négative.

Marie et Levaditi traitèrent aussi des paralytiques généraux et observèrent de même des résultats insignifiants : les signes physiques n'étaient pas modifiés, l'évolution n'était pas arrêtée par le traitement intrarachidien ; seuls les signes psychiques furent parfois améliorés, et les auteurs purent observer la disparition des phénomènes d'excitation. La réaction de Wassermann n'était pas modifiée à la suite du traitement.

Jeanselme, Vernes et Bloch traitèrent leurs malades pendant un mois à 2 mois 1/2. Ils n'observèrent pas de résultats cliniques appréciables, mais obtinrent des améliorations cytologiques : la chute

du nombre des lymphocytes, et une tendance à l'abaissement du taux de l'albumine, semblant plus nette chez les tabétiques, que chez les paralytiques généraux. La réaction de WASSERMANN, ne fut dans aucun cas modifiée.

Quant à BÉRIEL, il ne publia que deux observations de malades ayant reçu des injections intra-rachidiennes, un paralytique général et un pseudoparalytique. Chez le premier, il constata une amélioration de l'état mental, et chez le second, il ne put noter que des accidents ; il préféra ensuite aux intra-rachidiennes les injections par la voie orbitaire.

Enfin MARINESCO et MINEA observèrent quelques améliorations chez les 20 malades traités par le sérum salvarsanisé in vitro : ils comprenaient 16 cas de tabes, 1 méningomyélite cervicale avec atrophie du type ARAN DUCHENNE, 1 paraplégie, et 2 cas de céphalée avec douleurs des membres et lymphocytose rachidienne. Chez 2 tabétiques les arthropathies furent améliorées. Chez 4 autres, les auteurs notèrent une diminution des troubles de la marche, de la miction et de la sensibilité ; les autres malades ne furent pas modifiés. La lymphocytose diminua rapidement et disparut parfois, sans que ce phénomène présentât aucun parallélisme avec les modifications des signes cliniques. Les signes physiques ne furent jamais modifiés.

Chez le malade de TZANCK et MARCORELLES, les auteurs obtinrent à la suite d'une injection intra-

rachidienne de 6 milligrammes de néosalvarsan la guérison d'un mal perforant plantaire qui avait résisté au traitement intraveineux.

*
* *

Il nous reste à voir quels résultats ont été obtenus chez les malades de M. RAVAUT dont nous rapportons les observations. 14 malades ont été traités, et ont reçu un total de 110 injections intra-rachidiennes. Parmi ces malades, quelques uns sont suivis depuis un temps déjà suffisant pour qu'on puisse apprécier la durée des résultats. Chez tous ces malades l'évolution était suivie à l'aide d'examens cytologiques répétés ; pour chaque examen il était fait une numération des éléments du liquide céphalo-rachidien, et la recherche de l'albumine ; la réaction de WASSERMANN n'a pas été recherchée régulièrement dans le liquide, M. RAVAUT ayant constaté que son intensité variait parallèlement au taux de l'albumine, et qu'elle était négative dans un liquide dont la réaction albumineuse était normale. Sur les 14 malades traitée il y avait 5 tabétiques, 3 paralytiques généraux, un cas de myélite transverse, 2 méningites aigues ou subaigues, et 3 malades présentant des signes de méningite chronique.

Chez les deux malades ayant présenté des accidents méningés aigus (Obs. I et II) la rapidité de l'amélioration clinique ressort des observations. L'un de ces malades (Obs. II) qui présentait des signes de méningite subaigue à type de neuro réci-

dive, fut très rapidement amélioré par les injections intra-rachidiennes associées aux intra-veineuses ; après trois injections la guérison clinique était complète, et le malade quitta l'hôpital sur sa demande après la quatrième. Malgré la courte durée du traitement, l'amélioration cytologique était consldérable ; l'albumine, après la quatrième injection, était revenue à un taux presque normal dans le liquide céphalo-rachidien, et la lymphocytose était très réduite.

L'autre malade (Obs. I) fut suivie plus longtemps. Elle ne reçut d'abord que des injections intra rachidiennes, sans intra-veineuses. L'amélioration était nette dès la quatrième injection, la malade pouvait se lever, et les signes méningés avaient disparu. L'amélioration cytologique continua ensuite ; la malade qui présentait au début une réaction lymphocytaire très abondante, et une très forte augmentation du taux de l'albumine, ne présentait plus après six injections intrarachidiennes que 12 à 15 lymphocytes par champ, tandis que la réaction albumineuse, encore augmentée, avait déjà diminué considérablement. Des syphilides pigmentaires au contraire n'avaient pas été modifiées, et ne furent modifiées que par 10 injections intraveineuses qui suivirent. Le liquide céphalo rachidien était resté tel, à la fin de cette série d'injections intraveineuses qu'il était après la dernière intra rachidienne ; mais une nouvelle série d'injections intra-rachidiennes réduisit encore les lymphocytes, qui tombèrent à 6 par

champ, et surtout ramena la réaction albumineuse à la normale.

L'observation IV est celle d'un malade atteint de myélite transverse dont l'histoire est instructive. Ce malade avait eu un chancre syphilitique deux ans auparavant, et avait été traité immédiatement. Un traitement mercuriel joint à quatre injections intra-veineuses de néosalvarsan ne l'empêchèrent pas d'être atteint trois mois après de névrite optique avec accidents méningés. Il reçut de nouveau un traitement mercuriel et 11 injections de néosalvarsan en trois mois, et à la fin de ce traitement survenait une irido-choroïdite qui amena la perte fonctionnelle de l'œil gauche. Le malade reçut ensuite un traitement mercuriel et 4 nouvelles injections intra-veineuses de néosalvarsan ; six mois après il présentait des plaques anales, et reçut encore 4 injections intraveineuses de néosalvarsan. Six mois plus tard enfin apparaissait la myélite transverse pour laquelle il reçut des injections intrarachidiennes : depuis deux ans que durait sa syphilis, le malade n'avait pas cessé de se traiter énergiquement, et il ne cessait pas non plus de présenter des accidents sérieux.

Le liquide céphalorachidien, dès le début de sa maladie, présenta des altérations considérables sur lesquelles le traitement général, pourtant intensif, ne parut avoir qu'une action minime. Les 4 premières injections intrarachidiennes parurent amener une amélioration clinique ; mais après 4 nouvelles injections survinrent les accidents toxiques dont

nous avons parlé, et on continua par un traitement intra-veineux. Le malade, six mois après le début de sa paraplégie, présente encore une paraplégie flasque avec une eschare très profonde. Cependant le liquide céphalo-rachidien au cours du traitement intrarachidien fut très amélioré ; et cette amélioration était supérieure à celle qu'on avait pu observer après les doses considérables de néosalvarsan intraveineux que ce malade avait reçues pendant l'année précédente.

Chez les malades présentant des manifestations chroniques, on rencontre également des améliorations cliniques et cytologiques. Les douleurs des tabétiques ont quelquefois disparu, presque toujours elles ont diminué très rapidement : elles avaient disparu après une série de six intra-rachidiennes (obs. V) ; elles diminuaient après la 3e injection et devenaient extrêmement rares (obs. VI). Chez deux autres malades, qui ne reçurent que six injections intra-rachidiennes, l'amélioration fut moins nette ; cependant les douleurs avaient également diminué à la fin des injections (obs. XI, XII).

Les troubles de la marche ont été très améliorés. Un malade (obs. V) qui avait du talonnement et une démarche trémulante, pouvait après six intrarachidiennes marcher presque normalement. Un autre (obs. XI) qui pouvait à peine marcher à son entrée à l'hôpital, marchait normalement après six injections. Un autre (obs. VI) ne pouvait marcher à cause de maux perforants profonds. Il était amélioré

après six injections, sortit de l'hôpital après une seconde série de six injections, et put reprendre ses occupations et fournir de longues marches.

Les pertes d'urines cessèrent rapidement chez 3 malades (obs. V, VI, XII) et chez deux d'entre eux cette amélioration persistait plus de 3 mois après la cessation du traitement intra-rachidien. Chez un autre malade (obs. VIII) ces pertes d'urines persistaient après six injections intra-rachidiennes.

On put observer également des améliorations des troubles psychiques. Des troubles de la parole et de la mémoire, furent nettement améliorés chez deux malades (obs. VII, IX), légèrement chez une autre (obs. X). Chez un malade présentant des troubles délirants marqués (obs. XIV) ces troubles disparurent en même temps qu'il recevait un traitement intra-rachidien ; au bout de deux mois il pouvait être rendu à sa famille, et est resté normal depuis près d'un an.

La céphalée disparut chez un malade (obs. XIII) qui présentait des signes de méningite chronique ; elle fut très améliorée chez une paralytique générale (obs. X).

En somme on peut observer chez tous ces malades améliorations cliniques quelquefois importantes: On observa également des améliorations cytologiques. Chez tous ces malades sauf un (obs. XI) il y eut une baisse considérable de la réaction cellulaire, généralement très rapide. Le taux de l'albumine parut varier plus difficilement. Cependant

dans deux cas (obs. V, VI) le liquide céphalorachidien redevint complètement normal, aussi bien au point de vue de l'albumine que des cellules. Chez un paralytique général (obs. XIV) l'amélioration fut également très considérable, et la réaction albumineuse redevint presque normale. Chez 4 autres malades on note encore une diminution considérable du taux de l'albumine (obs VII, IX, XIII), et plus légère chez un autre (obs. XII). Chez les malades qui purent être suivis pendant un temps suffisant, on put constater que l'amélioration cytologique se maintenait, et continuait même à s'accentuer après la fin du traitement intrarachidien (obs. V, VI). Chez deux malades seulement on n'observa pas d'améliorations cytologiques : l'un (obs. III) ne reçut que 4 injections et ne fut pas suivi ultérieurement ; l'autre, un tabétique (obs. XI) qui avait contracté la syphilis 20 ans auparavant, et ne s'était pas traité, ne présentait pas de modifications de la formule cytologique de son liquide après six injections. Peut-être doit on attribuer la résistance de ce cas au traitement à l'ancienneté du processus et à l'absence de traitement antérieur. Le malade était cependant amélioré cliniquement, tandis qu'un autre malade (obs. VIII) qui présenta une baisse du taux de l'albumine et des cellules ne fut pas cliniquement amélioré, et que même l'évolution de son tabès ne parut pas arrêtée par le traitement ; et ces faits montrent qu'il n'y a pas toujours un parallélisme absolu entre les résultats cliniques et les résultats cytologiques du traitement.

Tels sont les résultats que nous avons observés chez les malades de M. Ravaut ; et nous voyons qu'ils ont montré des améliorations encourageantes. Swift et Ellis, Robertson, Jeanselme, avaient également employé les injections intra rachidiennes avec quelques succès. Au contraire Marinesco, Marie et Levaditi, Bériel, sont défavorables aux injections. Or si l'on examine les observations de ces derniers auteurs, on voit que tous ont utilisé les injections intrarachidiennes isolément ; au contraire, chez les malades de Swift et Ellis, de Robertson, de MM. Jeanselme et Ravaut, le traitement intrarachidien était associé à un traitement intraveineux.

Les résultats négatifs montrent donc seulement, comme la théorie pouvait le faire prévoir, que le traitement intrarachidien ne saurait se suffire à lui même, et ne dispense pas d'un traitement général ; c'est trop lui demander que de vouloir qu'il suffise à assurer une guérison complète de l'infection générale syphilitique, c'est même aller à l'encontre des arguments qui ont déterminé son emploi que de vouloir le substituer au traitement intraveineux.

Dans la syphilis nerveuse, même dans ses manifestations les plus tardives, l'infection locale s'accompagne toujours d'une infection générale concomitante ; chez des paralytiques généraux même, Levaditi et Danulesco (1) ont pu, récemment, déceler le spirochète dans le sang par inoculation au

1) Levaditi et Danulesco, C. R. Acad. Sc. Novembre 1913.

lapin. Et le traitement intrarachidien reste évidemment sans action sur l'infection générale, comme le traitement intra-veineux est insuffisant à stériliser les foyers nerveux d'infection. Notre observation I montre bien la différence d'action des deux traitements, le traitement intraveineux améliorant seul des syphilides pigmentaires et restant sans effet sur les altérations du liquide céphalorachidien qui disparaissaient par le traitement intrarachidien. Les injections intrarachidiennes et les intraveineuses satisfont donc chacune à des indications thérapeutiques différentes, celles-ci s'appliquant au traitement de l'infection générale, celles-là à celui de la localisation nerveuse, et les deux médications devant être menées de front pour donner un résultat thérapeutique durable. Le traitement intrarachidien reste un traitement local, adjuvant du traitement général, qu'il ne peut pas suppléer, mais qu'il renforce utilement, dans les cas rebelles.

Il faut noter également qu'on ne doit pas attendre de résultats du traitement intrarachidien à la suite d'une seule injection, pas plus qu'on ne peut songer aujourd'hui à stériliser un syphilitique avec une seule injection intraveineuse de néosalvarsan. Le traitement intra-rachidien, comme le traitement intra-veineux, devra être prolongé pour avoir une action efficace; et l'on ne doit pas s'étonner qu'après une ou deux injections intrarachidiennes, même de doses très élevées de néosalvarsan, et sans traitement général, MM. Marinesco, Marie et

Levaditi, Bériel, n'aient pas constaté d'améliorations. Le traitement de la syphilis nerveuse devra toujours être prolongé suffisamment, et associer aux intrarachidiennes les injections intraveineuses pour que la médication ait son plein effet.

L'étude des observations de M. Ravaut, comme de celle des autres auteurs, montre donc que les injections intra-rachidiennes de néo-salvarsan dans les affections syphilitiques du système nerveux central, peuvent donner des résultats supérieurs à ceux qu'on obtient d'un traitement général. Leur action se fait sentir à la fois sur les signes cliniques et sur les altérations cytologiques du liquide céphalo-rachidien. Ces effets cytologiques sont en général plus difficiles à obtenir que les résultats cliniques, et nous avons vu leur importance dans la syphilis nerveuse : chez un malade guéri cliniquement, la persistance de modifications cytologiques doit faire craindre la possibilité de nouveaux accidents. Le traitement doit avoir pour objet de faire disparaître non seulement les signes cliniques, mais aussi les signe cytologiques ; et ces derniers résistent particulièrement aux traitements généraux.

Dans les affections aiguës, le traitement intraveineux est généralement efficace, mais l'adjonction d'un traitement intra-rachidien permettra d'obtenir une amélioration clinique plus rapide que par le traitement intraveineux seul. Quant aux signes cytologiques, ils sont rebelles au traitement général, ils ne

cèdent que lentement, incomplètement, et à des doses élevées et répétées de néo-salvarsan. Nous avons vu au contraire qu'une méningite syphilitique avait été guérie cliniquement et cytologiquement en moins de 4 mois, après deux séries de six injections intra rachidiennes et une de dix intraveineuses, représentant une dose totale relativement faible de néo-salvarsan ; et une autre méningite était cliniquement guérie et cytologiquement très améliorée après quatre intra-rachidiennes et quatre intraveineuses. L'intérêt de ces résultats est d'autant plus grand qu'il est à craindre de voir de tels malades présenter ultérieurement des accidents nerveux plus sévères, que le traitement général est impuissant à éviter ; l'observation IV que nous rapportons en est un exemple, et montre comment un malade ayant présenté une réaction nerveuse a pu être atteint successivement d'accidents oculaires et nerveux graves, malgré un traitement général intensif, mais qui n'avait pas modifié les signes cytologiques du début.

Dans les manifestations chroniques de la syphilis nerveuse le traitement associé, intra-rachidien et intra-veineux, peut aussi donner des améliorations symptomatiques, plus fréquentes qu'avec le traitement général seul. Dans les méningites chroniques, on peut obtenir la sédation de la céphalée. Chez les tabétiques, les douleurs, les troubles de l'équilibre, les troubles sphinctériens, peuvent être, sinon guéris, du moins très améliorés. Chez les paralyti-

ques généraux, le traitement intra-rachidien a agi sur les troubles de la parole, sur les troubles psychiques ; MM. Robertson, Marie, Bériel, Ravaut, retrouvent tous chez leurs malades une diminution des phénomènes d'excitation à la suite du traitement.

Mais il ne s'agit là que d'améliorations symptomatiques. Le traitement dans les affections chroniques anciennes doit être envisagé différemment. Le plus souvent on se trouve en présence d'un processus évoluant depuis longtemps, et ayant amené des lésions destructives plus ou moins profondes. Les améliorations cliniques dans de tels cas ne sont jamais importantes. Le traitement devra alors viser à arrêter l'évolution du processus pathologique, à supprimer les foyers infectieux encore existants. Et c'est la ponction lombaire qui permettra de juger de l'existence de ces foyers infectieux et de leur évolution.

Dans le tabès, dans la paralysie générale, les altérations du liquide céphalo-rachidien résistent au traitement général ; seules de hautes doses répétées de néosalvarsan ont pu modifier le liquide des tabétiques ; et chez les paralytiques généraux Sicard et Reilly (1) ont insisté récemment sur la persistance de la réaction de Wassermann en dépit de tous les traitements. Les injections intra-rachidiennes semblent donner par leur associations avec les

(1) Sicard et Reilly, Soc. méd. hôp. 5 décembre 1913.

intraveineuses des résultats cytologiques supérieurs à ceux qu'on peut obtenir habituellement. Tous les auteurs ont pu réduire facilement la lymphocytose dans tous les cas. La réaction de WASSERMANN et la réaction albumineuse qui sont plus rebelles se modifient cependant comme le montrent les résultats de MM. JEANSELME et RAVAUT et les tableaux de SWIFT et ELLIS ; et il est de règle de voir diminuer peu à peu le taux de l'albumine chez les malades traités.

Le liquide céphalorachidien est en général plus facilement amélioré chez les tabétiques que chez les paralytiques généraux, cependant il est amélioré chez ces derniers également. Les résultats cytologiques semblent être d'autant plus rapidement obtenus que la maladie est moins ancienne.

En somme, l'association du traitement intrarachidien renforce d'une manière appréciable l'action du traitement intraveineux dans les accidents chroniques comme dans les manifestations aigues.

Il est permis d'espérer qu'un traitement continué pendant un temps plus long aura une action plus efficace, et que la proportion des cas où le liquide céphalorachidien sera ramené à la normale, sera plus grande dans des observations plus anciennes.

Il nous paraît prématuré de poser actuellement des indications définitives des injections intrarachidiennes, les résultats obtenus n'ayant pas encore subi l'épreuve du temps et la méthode n'ayant pas

encore donné tous les résultats qu'on en peut attendre. Cependant on peut dès à présent conclure à leur innocuité et à leur efficacité. En observant les règles de la technique que nous avons posées, en employant des solutions hypertoniques, en ne dépassant pas des doses de deux à six milligrammes, en limitant le nombre des injections à six par série, en espaçant suffisamment les injections et les séries, en tenant compte des signes d'intolérance que nous avons vus, on sera en droit d'associer le traitement intrarachidien au traitement intraveineux, chaque fois que celui-ci donnera des résultats insuffisants, chaque fois qu'on se trouvera en présence d'une syphilis nerveuse rebelle. Les injections intrarachidiennes nous paraissent indiquées dans les affections aigues du système nerveux central, où il est utile d'agir vite, et où leur emploi offre un moyen d'action plus direct que le traitement intraveineux, Dans les affections nerveuses chroniques, chez de vieux syphilitiques, leur emploi pourra sous les mêmes conditions être associé au traitement intraveineux. L'effet du traitement sera toujours contrôlé par les examens cytologiques ; même dans les cas où l'ancienneté du processus ne permettra pas de compter sur une guérison clinique, on devra s'appliquer à faire disparaître les altérations du liquide céphalo-rachidien, et à contrôler ensuite périodiquement la persistance de l'amélioration cytologique.

Les indications de la méthode intra-rachidienne paraissent actuellement devoir être limitées aux cas

où le traitement général se montre insuffisant ; mais une expérience plus longue de cettte méthode pourra permettre de les étendre peu à peu. La précocité du traitement étant essentielle à son succès, peut-être en viendra-t-on à appliquer la thérapeutique intra-rachidienne systématiquement dès l'apparition des méningopathies syphilitiques cliniquement latentes de fa période secondaire, que révèle la ponction lombaire, et dont l'évolution est si fréquente vers la syphilis nerveuse diffuse. Peut-être sera-t-il ainsi permis à cette période, à la phase préclinique que distingue M. Ravaut, de prévenir des lésions destructives qu'on ne peut songer à guérir, et ainsi l'association de la thérapeutique intra-rachidienne à la thérapeutique intraveineuse permettra d'éviter les localisations tardives si graves de la syphilis sur le système nerveux central.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

I. G., 22 ans, salle Gibert n° 3, traitée en juin et juillet à l'hôpital St-Louis, dans le service du Pr Gaucher, où elle a reçu 30 injections de benzoate de mercure et des pilules de protoiodure, pour des accidents secondaires, est renvoyée du Vésinet le 22 août 1913 avec des syphilides miliaires en pleine activité et des phénomènes méningés.

L'interrogatoire est difficile, la malade étant sourde muette. Elle est du reste à son entrée dans un état d'obnubilation marquée, répondant cependant aux questions. Elle se plaint de sa tête, paraît souffrir beaucoup, et ne peut dormir. Elle se tient les yeux fermés, et paraît éviter la lumière.

Le 23 août, au matin, elle a un vomissement vert, sans effort. On ne constate pas de raideur de la nuque, mais la mobilisation de la tête provoque de la douleur. Il n'y a pas de signe de Kernig.

Les réflexes tendineux sont vifs, aux membres supérieurs et inférieurs, mais sans véritable exagération. Il n'y a pas de clonus du pied.

Les réflexes cutanés sont normaux ; le réflexe plantaire se fait en flexion des deux côtés.

Les réflexes oculaires sont normaux ; les pupilles sont égales.

Il n'y a pas de troubles sphinctériens.

L'abdomen est souple et indoloré à la palpation ; on y trouve encore les traces de frictions mercurielles.

Le tronc est couvert d'une éruption de syphilides miliaires cuivrés très confluentes dans le dos, surtout à la région lombaire, très confluentes aussi dans les aines et au cou ; plus clairsemées sur la poitrine et à la racine des membres.

On ne trouve rien d'anormal à l'auscultation du cœur et des poumons.

La température est à 37°2, le pouls à 66. Les urines contiennent un peu d'albumine.

Une ponction lombaire donne issue à un liquide clair hypertendu.

Réaction cellulaire : extrêmement intense, (lymphocytes, grands mononucl., polynucléaires.

Réaction albumineuse : très forte.

I. R. de 6 mmg. 75 (1) de néosalvarsan.

La céphalée est un peu plus forte dans la journée. La température reste aux environs de 37 ; le maximum est 37°7 à 9 heures du soir. Les autres symptômes ne sont pas modifiés. La malade ne dort pas dans la nuit du 23 au 24, et a un vomissement vert.

(1) I R : intrarachidienne. — I V : intraveineuse.

Même état le 24 au matin ; T. 37°2 ; P. 64. Le dosage de l'albumine urinaire au tube d'Esbach donne 0 gr. 50.

Les jours suivants on constate une légère amélioration ; la malade est moins obnubilée ; la céphalée diminue. La T. reste normale, le P. ralenti aux environs de 62.

Le 27 août, l'amélioration est très appréciable ; la malade commence à s'intéresser à ce qui l'entoure, est beaucoup moins obnubilée. Une ponction lombaire donne les mêmes résultats cytologiques que le 23.

I. R. de 9 mmgr. de néosalvarsan.

Pas de réaction après l'injection. T. maxima 38°8 à 9 h. du soir.

Les jours suivant le pouls devient normal (70 à 75). Les urines ne contiennent plus que très peu d'albumine (environ 0,25). La céphalée diminue chaque jour.

Le 3 septembre, l'état général est bon, la T. et le P. sont normaux. Une ponction lombaire montre une forte hypertension.

Examen cytologique :

Réact. cellulaire : grosse réaction, pas de polynucl.

Réact. albumineuse : très forte augmentation.

3e I. R. de 9 mmgr. de néosalvarsan.

La T. atteint 37°6, le 4 au matin. Pas de réaction.

Le 5 septembre, la malade a de la céphalée. Elle a eu un vomissement.

Les urines sont rares, avec toujours un peu d'albumine. La T. est à 37, le P. à 88.

Le 6, les urines sont de nouveau en quantité normale. T. normale.

Le 9 septembre, ponction lombaire ; mêmes résultats cytologiques que le 3e.

4e I. R. de 10 mmgr. de néosalvarsan.

Pas de réaction : T. 38°4 à 3 h. du soir, 36°9 à 6 h.

Le 16 septembre, on ne constate plus aucun symptôme méningé. Ponction lombaire :

Réact. cellulaire : forte, moins que le 3.

Réact. albumineuse : augmentation marquée.

5e I. R. de 9 mmgr., de néosalvarsan.

La malade commence à se lever, démarche normale.

Le 23 septembre, nouvelle ponction lombaire :

Réact. cellulaire : grosse réaction lymphocytaire.

Réact. albumineuse, augmentation nette.

6me I R de 6 mmgr de néosalvarsan.

La malade a dans la journée deux vomissements verts peu abondants, un peu de céphalée. T. entre 36'4 et 37. La céphalée a complètement disparu le 25.

Le 30 septembre, ponction lombaire. Le liquide coule en jet, est clair.

Réact. cellulaire : 12-15 lymphocyt. par champ.

Réact. albumineuse : augmentation nette.

La malade ne présente plus aucun signe méningé ; plus de céphalée ; T. et P. normaux.

On fait une série de 7 injections intraveineuses de néosalvarsan :

Le 30 septembre	.....	0.45
Le 9 octobre	.....	0.45
Le 16 —	.....	0.60
Le 23 —	.....	0.75
Le 30 —	.....	0.90
Le 6 novembre	.....	0.90
Le 13 —	.....	0.90

Les syphilides qui ne s'étaient pas modifiées pendant le traitement intrarachidien ont pâli à la suite du traitement intraveineux.

Le 12 novembre, ponction lombaire : liquide clair, écoulement normal.

Réaction cellulaire : 12-15 lymphocytes par champ.

Réact. albumineuse : légèrement augmentée.

Le 15 novembre, sans écoulement de liquide céphalo-rachidien :

1re I R de 9 mmgr. de néosalvarsan.

Vers 9 h. du soir apparaissent des douleurs dans les deux membres inférieurs, surtout à droite, qui disparaissent le 16 au matin.

Quelques douleurs dans les reins. Pas de céphalée. Pas de Kernig. La T. reste normale.

Le 17 et le 18, quelques douleurs erratiques dans les épaules et les membres inférieurs.

Le 22 novembre, ponction lombaire : écoulement en jet, liquide clair.

Examen cytologique : mêmes résultats que le 15.

2e I R de 6 mmgr. de néosalvarsan.

Pas de réaction ; seulement sensation de pesanteur dans la région lombaire.

Le 29 novembre, ponction lombaire ; même formule que le 15 et le 22. Pas d'ypertension.

3e I R de 6 mmgr. de néosalvarsan.

Pas de réaction. T. maxima 37.2 à 6 h. du matin le 30.

Le 3 décembre la malade a des douleurs des reins qui durent jusqu'au 6.

Le 6 décembre, ponction lombaire : légère hypertension.

4e I R de 6 mmgr de néosalvarsan.

Pas de réaction.

Le 13 décembre, ponction lombaire : légère hypertension.

5e I R de 6 mmgr. de néosalvarsan.

Pas de réaction.

Le 20 décembre. Ponction lombaire.

Réaction albumineuse normale.

Réaction cellulaire : 6-10 lymphocytes par champ.

6e I R de 3 mmgr de néosalvarsan dans 3cc d'eau stérilisée.

Pas de réaction. Pas de douleurs. Pas de Kernig.

Le 21, ponction lombaire. Liquide jaunâtre, nettement louche.

Le 27 décembre, ponction lombaire : liquide clair.

La malade quitte l'hôpital le 28, ne présentant aucun signe somatique.

OBSERVATION II

Fier. 28 ans, menuisier, a contracté la syphilis en octobre 1912 ; il a reçu 12 injections intramusculaire en ville. En décembre, il reçoit dans le service de M. Balzer 3 injections intramusculaires de 0.30 cgr. de néosalvarsan. Il a une roséole à la fin de février 1913.

En avril 1913, il présente une lésion chancriforme sur le côté du gland, dans le sillon balanique, qui perfore l'urètre, et est traité à Lariboisière.

En juillet 1913, il présente des accidents buccaux, plaques muqueuses et ulcérations.

M. Balzer lui fait 3 nouvelles injections de 0.30 de néosalvarsan intramusculaire.

Vers le milieu du mois d'août 1913, il est pris de céphalée occipitale très violente, le forçant à interrompre ses occupations. Il garde le lit pendant 15 jours. La céphalée ayant diminué, il veut se lever et reprendre son travail le 3 septembre, mais il est pris d'étourdissements et ne peut se tenir debout. Il vomit tout ce qu'il prend.

Il entre à l'hôpital Saint-Louis le 5 septembre, se plaignant beaucoup de maux de tête ; il a le jour de son entrée quelques vomissements.

La céphalée est un peu calmée par une ponction lombaire ; le liquide coule à jet.

A l'examen :

Réaction cellulaire : très abondante : nombreux lymphocytes ; polynucléaires ; quelques plasmazellen.

Réaction albumineuse : augmentée.

Le 6 septembre, le malade se sent mieux. La céphalée a diminué. C'est une céphalée occipitale, continue, avec des exacerbations nocturnes. Le malade évite la lumière, qui augmente sa céphalée.

On constate une légère raideur de la nuque, et une ébauche de Kernig.

Les réflexes tendineux sont uniformément exagérés aux membres inférieurs et aux supérieurs ; on peut provoquer du clonus de la rotule.

Les réflexes cutanés sont exagérés ; le réflexe plantaire se fait en flexion.

La pupille gauche est plus grande que la droite ; les réflexes oculaires sont normaux.

Il n'y a pas de troubles sphinctériens.

La T. est à 37.4, le P qui la veille était à 60, est à 75.

Il n'y a pas de signes cardiaques ou pulmonaires. Les urines sont normales.

Sur le thorax et l'abdomen, on trouve des macules bistrées, vestiges de papules anciennes.

L'état du malade ne se modifie pas les jours suivants.

Le 9 septembre une ponction lombaire ramène un liquide qui s'écoule en jet :

Réact. albumineuse : très augmentée.

Réact. cellulaire : très intense : polynucl, en majorité lymphocytes.

1re I R de 5 milligr. de néosalvarsan.

Injection IV de 0,45 cgr. de néosalvarsan.

Le malade a un vomissement dans la soirée. La T monte jusqu'à 36.4 à 9 h. du soir.

Le 10 septembre,la T est redescendue à 37.2, le P est à 87. La céphalée a diminué. Les urines sont normales.

Les jours suivants l'amélioration continue.Le 12, il n'y a plus de raideur de la nuque. La céphalée a presque disparu.

Le 16 septembre, on fait une ponction lombaire. Hypertension, liquide clair.

Réact. albumineuse : légèrement augmentée.

Réact. cellulaire : abondante ; encore quelques polynucléaires.

2e I R de 10 milligr. de néoalvarsan.

Injection IV de 0.60 cgr. de néosalvarsan.

Pas de réaction thermique ni clinique.

Le malade se lève le 18 septembre, n'a plus de céphalée, ne ressent plus aucun malaise.

Le 23 septembre, ponction lombaire, hypertension, liquide clair.

Réact. albumineuse : très légèrement augmentée.

Réact. cellulaire : lymphocytose abondante.

3e I R. de 6 milligr de néosalvarsan.

Injection IV de 0.75 cgr. de néosalvarsan.

Aucune réaction consécutive.

Le 30 septembre. ponction lombaire,

Réact. albumineuse : très légère augmentation.

Réact. cellulaire : env. 50 éléments par champs, isolés et altérés.

4e I R de 6 mgr. de Néosalvarsan.

Injection IV de 0.90 cgr. de Néosalvarsan.

Pas de réaction.

Le malade cliniquement guéri, sort sur sa demande le 3 octobre 1913.

OBSERVATION III

Pell. 42 ans, employé des chemins de fer, salle Devergie n° 21 entre le 26 juillet 1913 avec des troubles de la parole et du tremblement des membres supérieurs.

Ses parents sont encore bien portants. Il est marié depuis 15 ans, n'a pas eu d'enfants ; sa femme n'a jamais fait de fausse couche. On ne peut retrouver chez lui d'antécédents de syphilis.

En septembre 1910, à la suite de gros ennuis, sa femme s'aperçoit d'un changement dans son caractère (émotivité exagérée, oublis faciles) ; il parle difficilement, son écriture devient tremblée.

En 1911, il est obligé d'abandonner son service, malgré son désir de continuer.

En septembre 1911, il est traité par des injections quotidiennes ; on continue ce traitement pendant 4 mois. En décembre, il perd brusquement l'usage de la parole ; le lendemain, il peut de nouveau parler, mais assez difficilement. Il est ensuite très amélioré par un traitement énergique. En février 1912, on lui fait des

injections d'hectargyre qui sont continuées jusqu'en août. On les reprend en octobre.

En février 1910, il est traité par des injections de biiodure d'Hg, jusqu'en juillet. En juillet, il entre salle Devergie.

A son entrée, il se plaint de douleurs erratiques dans les membres inférieurs, de tremblements dans le membre supérieur droit ; le tremblement, léger et inconstant au repos, augmente dans les mouvements.

Il n'y a pas de troubles moteurs des membres inférieurs pas de troubles de la marche. Pas de Romberg.

On constate une diminution légère de la force musculaire dans tout le membre supérieur droit.

Les réflexes tendineux sont vifs ; il n'y a pas de clonus du pied.

Il n'y a pas de troubles de la sensibilité, pas de troubles sphinctériens. Le malade se plaint de voir des mouches volantes ; il dit que ses yeux tremblent. Les pupilles sont égales, le réflexe lumineux est aboli. La parole est traînante et embarrassée. Le malade raisonne bien et ne présente pas de troubles mentaux ; pas d'euphorie. Les opérations intellectuelles sont lentes et pénibles ; le malade calcule lentement, se trompe, et se fatigue presque immédiatement.

Le 9 septembre, ponction lombaire. Tension normale.
Réaction albumineuse : très forte.
Réaction cellulaire : 15-20 lymphocytes par champ.
1re injection I. R. de 5 milligr. de néosalvarsan.
Injection IV de 0.30 cgr. de néosalvarsan.
Aucune réaction.

Le 16 septembre, ponction lombaire ; même résultats cytologiques que le 9.

2e injection I R de 9 millig. de néo-salvarsan.

Injection I V de 0.45 cgr de néosalvarsan.

Pas de réaction.

Le 23 septembre, ponction lombaire.

Réaction albumineuse : fortement augmentée.

Réaction cellulaire : 15-20 lymphocytes par champ.

3e injection I R de 6 millig. de néosalvarsan.

Injection IV de 0.45 cgr. de néosalvarsan.

Aucune réaction consécutive.

Le 30 septembre, ponction lombaire : même cytologie que le 23.

4e injection I R de 6 millig. de néosalvarsan.

Injection I V de 0.60 cgr. de néosalvarsan ;

Le malade a pendant la nuit quelques douleurs dans la jambe droite, un peu céphalée ; pas de réaction thermique. La céphalée persiste pendant deux jours avec peu d'intensité.

Le 6 octobre, il se plaint que depuis quelques jours les mictions soient difficiles ; il est forcé d'attendre quelques temps au moment de chaque miction avant de pouvoir uriner.

Le traitement est interrompu à ce moment. Il n'y a pas de modification clinique appréciable.

OBSERVATION IV

Tour, 33 ans, mécanicien, salle Cazenave, n° 10, entre le 26 septembre 1913 pour des troubles de la marche existant depuis un mois.

Il a eu dans l'enfance plusieurs affections fébriles ai-

guës, typhoïde, fièvre muqueuse, et une scarlatine à 19 ans, sans albuminurie.

Il a été atteint à 5 ans d'un lupus à la joue gauche, guéri en 1910 par l'air chaud.

En septembre 1911, ce malade a présenté un chancre de la verge, suivi de l'apparition d'une roséole papuleuse et de plaques anales.

Il reçoit d'abord à Ricord des injections d'huile grise, puis vient à Saint-Louis, où il reçoit deux injections, de 0.40 et 0.60 cgr. de 606, suivies de 15 injections intraveineuses de cyanure de mercure, puis de deux nouvelles injections, de 0.30 cgr, de 606. Il quitte l'hôpital au bout d'un mois, ne présentant plus d'accidents.

Il revient en décembre 1911, dans le service du docteur Ravaut, avec de la céphalée, des vertiges, des bourdonnements d'oreilles, des troubles visuels. L'examen ophtalmoscopique montre une névrite optique de l'œil gauche, du type des névrites infectieuses. Une ponction lombaire faite le 23 décembre 1911 ramène un liquide s'écoulant en jet, où on trouve :

Réaction albumineuse : très fortement augmentée.

Réaction cellulaire : abondante : nombreux plasmazellen.

Dans le liquide céphalo-rachidien, l'analyse révèle des traces indosables d'arsenic.

Le malade reçoit deux nouvelles injections de 606, de 0.10 et 0.20 cgr. Le liquide céphalo-rachidien, examiné le 18 janvier 1912, offre les mêmes réactions cytologiques qu'en décembre ; la réaction de Wassermann y est positive (Vincent).

Il reçoit deux injections intraveineuses de 606, de janvier à mars 1912. La névrite optique va en s'améliorant

pendant le cours du traitement. Vers le milieu d'avril 1912 apparaît une iridochoroïdite de l'œil gauche, avec douleurs vives, et cécité presque absolue. Le malade est traité à l'Hôtel-Dieu où on pratique l'iridectomie ; il y reste pendant 4 mois, y reçoit 12 injections intraveineuses de cyanure de Hg et deux séries de 12 injections d'huile grise.

Le malade revient en août 1912 à l'hôpital Saint-Louis; une ponction lombaire montre un liquide hypertendu, avec :

Réaction albumineuse : très fortement augmentée.
Réaction cellulaire : 8-10 élément par champ, lymphocytes en majorité.

Il reçoit encore deux injections intraveineuses de 0,60 cgr. de 606, puis 15 intraveineuses de cyanure de Hg, et, à la fin de septembre, deux de 0.30 cgr. de 606.

Le malade revient en novembre 1912 avec de la céphalée. Le liquide céphalo-rachidien montre :

Réaction albumineuse : très nettement augmentée;
Réaction cellulaire : 12-14 éléments par champ.

La réaction de Wassermann est négative dans le liquide céphalo-rachidien ainsi que dans le sang (Vincent) ; il n'y a pas de traces d'arsenic dans le liquide céphalo-rachidien.

Le 25 janvier 1913, le malade revient avec des plaques anales hypertrophiques.

La réaction de Wassermann est alors positive dans le sang. Le liquide céphalo-rachidien examiné le 10 février montre :

Réaction albumineuse : très nettement augmentée.
Réaction cellulaire : 15-20 éléments par champ ; pas de plasmazellen.

La réaction de Wassermann est positive dans le liquide céphalo-rachidien (Vincent).

Le malade reçoit ensuite trois injections intraveineuses de 0.45 cgr. de néosalvarsan et une de 0.60 cgr.. Le 12 mars, à la fin de ce traitement, une ponction lombaire montre :

Réaction albumineuse : légèrement augmentée.

Réaction cellulaire : 6-8 éléments par champ.

La réaction de Wassermann est devenue négative dans le liquide céphalo-rachidien (Vincent) elle reste positive dans le sang.

Le malade quitte l'hôpital le 15 mars, et reste pendant plusieurs mois sans présenter d'accidents. En septembre, il s'aperçoit que ses jambes deviennent faibles, ses genoux fléchissent, ses pieds se heurtent pendant la marche et traînent sur le sol, Il rentre à l'hôpital Saint-Louis le 26 septembre 1913.

Il présente à son entrée des troubles de la marche, mais la marche est encore possible ; les deux jambes sont raides ; il steppe et traîne la jambe gauche. Il n'a pas de douleurs, ne se plaint d'aucun autre trouble fonctionnel.

La force musculaire est diminuée dans tout le membre inférieur gauche, surtout dans l'extension, il n'y a pas d'atrophie.

Les réflexes tendineux, rotulien et achilléen, sont exagérés du côté gauche.

Il n'y a pas de clonus du pied.

Le réflexe plantaire est conservé ; le signe de Babinski est positif des deux côtés.

Le réflexe crémastérien est absent ; le réflexe abdominal est conservé. On trouve une anesthésie à peu près

complète dans tout le membre inférieur gauche, sauf le pied, où la piqûre détermine, au dos et à la plante, une réaction vive. L'anesthésie existe aux divers modes, et s'étend à la jambe, à la cuisse, à la moitié gauche de la verge, du scrotum, du périnée ; elle se retrouve à la moitié gauche sous-diaphragmatique de l'abdomen et du dos, et va en diminuant vers la ligne médiane, au-delà de laquelle la sensibilité redevient normale. En haut, l'anesthésie cesse au niveau de la 9me côte sur la ligne mamillaire.

Enfin il semble y avoir des troubles du sens musculaire : le malade a quelquefois la sensation d'avoir perdu ses jambes dans son lit.

On ne trouve rien d'anormal au niveau du membre inférieur droit, des membres supérieurs ou de la face.

La vision de l'œil gauche est abolie. A droite, on trouve une réaction pupillaire paradoxale : la lumière détermine une contraction pupillaire suivie de dilatation.

On ne constate pas d'autre trouble somatique.

La température est normale.

Les troubles de la marche s'accentuent quelque temps après l'entrée du malade à l'hôpital. Le 9 octobre, il perd ses urines et ses selles ; les jours suivants, il perd ses urines, mais non ses selles. Il ne marche plus qu'avec une canne, et très difficilement. Cette aggravation s'est manifestée brusquement le 9 octobre, alors que la veille le malade marchait comme à son arrivée à l'hôpital.

Le 11 octobre 1913, ponction lombaire :

Réaction cellulaire très abondante, 55-60 éléments par champ.

Réaction albumineuse : très forte augmentation.

Première injection I R de 6 mmgr., de néo-salvarsan.

La température monte le soir à 38,2. Pas de réaction clinique.

Le 12, la T monte encore à 37,8, puis elle revient à 36,6. Le malade, qui perdait sans cesse ses urines, ne les perd pas dans la nuit du 12 au 13, ni les nuits suivantes.

Le 16 octobre, nouvelle ponction lombaire :

Réact. cellulaire : 30-40 éléments par champ.

Réact. albumineuse : très forte augmentation.

2e injection I R de 6 mmgr de néosalvarsan. Pas de réaction.

Le 20 octobre, 3e I R de 9 mmgr. de néosalvarsan, sans réaction.

Le malade perd de nouveau des urines 22. L'état général est meilleur, mais il se sent très faible sur ses jambes ; il se plaint de sentir des fourmillements dans les membres inférieurs, « comme si on l'électrisait », d'avoir de temps à autre des soubresauts musculaires.

Le 27 octobre, 4e I R de 9 mmgr de néosalvarsan. La T. monte à 38 le 26 à 6 h. du matin, sans que le malade présente aucun trouble fonctionnel ; elle redevient aussitôt normale. On constate de l'œdème des bourses et la peau de la région sacrée a tendance à s'entamer.

Le 30 octobre, on fait une injection intra-veineuse de 0,45 cgr. de néosalvarsan. L'œdème des bourses a disparu ; la peau de la région sacrée a repris son aspect normal ; le malade n'a pas perdu d'urines depuis le 28 octobre.

Il perd de nouveau des urines le 3 novembre. Il est moins faibles ses jambes, peut se lever et faire le tour de son lit en s'appuyant.

Le 3 novembre, 5e injection I R de 12 mmgr.

de néosalvarsan. Pas de réaction, le lendemain, sauf quelques fourmillements dans la jambe gauche.

Le malade reste quelques jours sans perdre d'urines, puis en perd de nouveau le 7 novembre.

Le 8 novembre, 6e injection I R de 12 milligr. de néosalvarsan ; pas de réaction. Le malade ne perd pas d'urines du 8 au 11.

Le 13 novembre, le malade peut se lever et marcher sans canne. La démarche est spasmodique, et il traîne la jambe gauche.

Le 15 novembre, ponction lombaire : le liquide, clair, coule en jet.

Réaction cellulaire : 8-10 éléments par champ.

Réaction albumineuse : nettement augmentée.

7me injection I R de 12 milligr. de néosalsalvarsan.

La T monte à 38,5 à 9 heures du soir, redevient normale aussitôt après. Le malade a quelque nausées, pas de vomissements ; aucun autre symptôme.

Le 18 novembre, le malade a de la diarrhée, perd ses selles pendant la nuit. Il perd ses urines irrégulièrement ; les pertes d'urines sont surtout provoquées par les mouvements ou le froid ; elles se produisent quand le malade se lève et marche nu-pieds.

Le 22 novembre, ponction lombaire, hypertension en jet.

Réaction cellulaire : 15-20 éléments par champ.

Réaction albumineuse : nettement augmentée.

8me injection I R de 12 milligr. de néosalvarsan. La T maxima est de 37,4 à 6 heures du soir ; elle est de 36,9 le 23 à 9 heures du matin. Le malade ressent seulement quelques fourmillements dans les deux jambes.

Le 24 novembre le malade se lève, mais éprouve une très grande gêne pour marcher.

Le 25 novembre, il dit ne plus pouvoir se tenir sur ses jambes, celles-ci fléchissant sous lui. On constate une diminution considérable de la force musculaire du membre inférieur gauche, surtout dans l'extension, une légère diminution à droite. La sensibilité à la douleur reste presque abolie sur tout le membre inférieur gauche sauf le pied au-dessous de la cheville. Les réflexes rotuliens et achilléens sont exagérés, surtout du côté gauche ; on peut provoquer le clonus du pied, plus marqué du côté gauche.

Le 27 novembre injection I V de 0,45 gr. de néosalvarsan.

Le malade se plaint de fourmillement dans les pieds, d'une sensation de constriction des chevilles et des genoux.

Le 1er décembre, le malade ne peut toujours pas se lever ; il ne peut soulever le talon gauche au-dessus du plan du lit. On constate une légère atrophie des muscles de la jambe et de la cuisse gauches.

Le 4 décembre, injection I V de 0,60 cgr., de néosalvarsan. La paraplégie est complète.

Le 11 décembre, injection I V de 0.75 de néosalvarsan.

Le 13, une ponction lombaire montre de l'hypertension en jet. Le malade continue à perdre des urines, mais dit être forcé depuis quelques jours de faire des efforts au commencement des mictions.

Les jours suivants la température devient irrégulière ; il se fait un début d'eschare sacrée.

Le malade conserve une abolition presque complète de la sensibilité à la douleur dans le membre inférieur gauche, une diminution à droite. Les réflexes tendineux restent exagérés, le réflexe plantaire est presque aboli des deux côtés.

Le 18 décembre, injection intraveineuse de 0.60 gr. de néosalvarsan.

Le 27 décembre, on fait une ponction lombaire ; le liquide est clair.

Réaction cellulaire : 1-2 éléments par champ.

Réaction albumineuse : nettement augmentée.

Le 28, on commence des injections intraveineuses quotidiennes de 0.01 gr. de cyanure de mercure.

Le 29 décembre, le malade qui depuis 4 jours n'avait pas eu de selles a le soir des frissons suivis de l'apparition de douleurs abdominales avec météorisme, T. à 39. Un lavement ramène quelques selles. Le lendemain, les accidents se terminent par une débâcle diarrhéique.

La diarrhée persiste les jours suivants. On cesse les injections de cyanure.

Le 1er janvier 1914, l'eschare sacrée est plus étendue.

Les jours suivants l'eschare gagne en étendue et en profondeur, en même temps qu'il se fait une poussée fébrile jusqu'à 40. La température revient à la normale le 11. Le malade est très abattu, malgré des injections biquotidiennes d'huile camphrée.

Le 12 janvier, on constate de l'anesthésie des deux membres inférieurs, avec conservation de la sensibilité osseuse. La motilité est complètement abolie. Les réflexes rotuliens sont très diminués,on ne les trouve qu'en mettant les quadriceps en tension par la flexion des membres inférieurs.

L'eschare, très étendue, arrondie, mesure environ 15 cm de diamètre, et un large lambeau sphacélé tend à se détacher du centre.

Du 16 au 26, on fait des injections de morphine, le malade se plaignant de douleurs dûes à son eschare.

Le 26 janvier, le lambeau de sphacèle est éliminé, le malade se sent mieux, on cesse les injections de morphine.

Depuis ce moment, l'état du malade reste stationnaire. L'eschare ne s'étend que très peu, et ne s'infecte pas. Le malade présente rarement quelques poussées thermiques aux environs de 38.

Le 5 avril, on ne trouve pas de modifications depuis janvier. L'ecchare est très vaste. Le malade conserve une paraplégie flasque complète avec anesthésie.

OBSERVATION V

Sir, 44 ans, garçon de magasin, salle Cazenave, n° 8, a eu en 1900 un chancre génital suivi d'une roséole et de plaques muqueuses. Il est traité à Ricord par des pilules de protoiodure d'Hg., prend après sa sortie de l'hôpital de l'iodure de potassium pendant un mois, et ne suit plus depuis aucun traitement.

Il ne présente aucun accident jusqu'en 1910.

En 1910 apparaissent des troubles de la sensibilité des doigts de la main droite: le malade écrivait difficilement, laissait tomber les objets qu'il croyait tenir : ces troubles n'existaient que du côté droit.

En 1912 le malade commence à presenter des troubles de l'équilibre, il dit qu'il marchait « comme un homme ivre ». Il sentait sa force diminuer, se fatiguait plus facilement. Les troubles de la sensibilité de la main droite se sont accentués.

En 1913, il présente encore les mêmes symptômes :

en outre il lui arrive de perdre au lit quelques gouttes d'urine ; il a parfois des douleurs dans les membres, mais jamais très intenses. Il entre à l'hôpital Saint-Louis le 1er août 1913.

A son entrée, on constate une grande gêne de la marche, du talonnement, et une trémulation généralisée pendant la marche ; un Romberg très net.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont abolis des deux côtés. Le réflexe plantaire, les autres réflexes cutanés, sont normaux.

La sensibilité à la douleur est considérablement diminuée au niveau des deux membres inférieurs, conservée au contact ; le malade est très sensible à la sensation de froid.

Il n'y a pas de troubles de la motilité.

Aux membres supérieurs, le malade ne présente rien, qu'une sensation d'engourdissement au niveau des trois premiers doigts de la main droite ; il n'y a pas à ce niveau de troubles objectifs de la sensibilité.

Les pupilles sont inégales, la droite est plus petite ; elles présentent un cercle sénile, plus marqué à droite. Le signe d'Argyll est positif.

Les mictions sont fréquentes et pénibles. Le malade perd ses urines. Les urines sont normales.

Le 7 août, on fait une injection intraveineuse de 0,45 cgr. de néosalvarsan.

Le 14 août, on fait une ponction lombaire, le liquide est clair, tension normale.

Réaction albumineuse : nettement augmentée.

Réaction cellulaire : 45 éléments par champ,

1re injection I R de 4 mmgr.,5 de néosalvarsan.

Pas de réaction. La température maxima est 37°4 à 9 heures du soir.

Les pertes d'urines semblent moins fréquentes les jours suivants.

Le 21 août, ponction lombaire ; mêmes résultatscyto - logiques que le 14.

2e injection I R de 6 mmgr. de néosalvarsan, sans réaction thermique, ni clinique.

Le 22, le malade perd ses urines plus abondamment ; il se plaint de vives douleurs fulgurantes dans les deux pieds, remontant jusqu'à mi-jambe, qui persistent pendant deux jours.

Le malade ne perd pas d'urines du 22 au 27.

Le 28 août, ponction lombaire.

Réaction albumineuse ; légèrement augmentée.

Réaction cellulaire : 20-25 éléments par champ.

3e injection I R de 9 millig. de néosalvarsan.

La température s'élève peu à peu, atteint 37°8 le 29 et 38°4 le 30 au matin, pour revenir à 37 le soir du 30. Le malade a pendant ces deux jours des douleurs dans les deux pieds et le côté gauche ; il se sent faible sur ses jambes.

Le 4 septembre, ponction lombaire ; même résultats cytologiques que le 28 août.

4e injection I R de 6 millig. de néosalvarsan.

Pas de réaction clinique. La T maxima est 37°8 à 9 h. du soir.

Le 11 septembre, 5e injection I R de 6 millig. de néosalvarsan.

Injection I V de 45 cgr. de néosalvarsan.

Pas de réaction thermique. Le malade a seulement

quelques fourmillements dans les jambes, le lendemain des injections.

Le 16 septembre, ponction lombaire.

Réaction cellulaire : 30 éléments par champ.

Réaction albumineuse : normale.

6e injection I R de 6 millig. de néosalvarsan.

Injection I V de 0,60 cgr. de néosalvarsan.

Pas de réaction thermique. Quelques fourmillements dans les jambes.

Le 25 septembre, injection I V de 0,75 cgr. de néosalvarsan.

Le 26 septembre, le malade quitte l'hôpital. Il marche facilement, ne talonne pas. Le signe de Romberg est atténué ; il oscille un peu, mais ne perd pas l'équilibre. Il ne présente pas de troubles ataxiques.

Les réflexes tendineux sont abolis, les pupilles ne réagissent pas à la lumière.

La sensibilité à la douleur est diminuée aux deux membres inférieurs, elle est intacte au contact et au froid.

Le malade se sert mieux de la main droite ; il dit pouvoir écrire. Il ne perd plus ses urines la nuit ; il ne les perd le jour que s'il est brusquement exposé au froid : le matin, en faisant sa toilette, s'il n'a pas pris la précaution d'uriner auparavant.

Le 2 octobre, injection I V de 0,90 cgr. de néosalvarsan. Le malade se sent plus solide sur ses jambes. Il ne perd plus d'urines. Les mictions sont pénibles, et il doit faire quelques efforts avant de pouvoir uriner.

Le 9 octobre, injection I V de 0,90 cgr. de néosalvarsan.

Le 16 octobre, injection I V de 0,90 cgr. de néosalvarsan. Le malade, qui a repris son travail pendant une journée, se sent fatigué et reste à l'hôpital.

Le 23 octobre, injection I V de 0 90 cgr. de néosalvarsan. Le malade a le soir un frisson et une T à 39,8, avec quelques vives douleurs dans les jambes. Le lendemain, tout est rentré dans l'ordre. La difficulté des mictions a disparu.

Le 5 novembre, injection I V de 0.90 cgr de néosalvarsan.

Le 12 novembre, ponction lombaire. Le liquide est clair, s'écoule en jet.

Réaction cellulaire : 5 éléments par champ.

Réaction albumineuse : normale.

Injection I V de 0,90 cgr de néosalvarsan.

Le 20 novembre, injection I V de 0,90 cgr de néosalvarsan.

Le 27 novembre, injection I V de 0,90 cgr de néosalvarsan.

Le 29 novembre, le malade part pour Vincennes. La marche est normale, il persiste une ébauche de Romberg ; les troubles de la miction, les troubles de la sensibilité de la main droite n'ont pas reparu.

Le malade revient le 23 janvier 1914. Il a travaillé régulièrement depuis son départ ; il fait des courses, et fournit de longues marches. Il se sent très bien portant. Les pertes d'urines, les douleurs n'ont pas reparu. Les signes objectifs ne se sont pas modifiés.

Le 14 février, ponction lombaire :

Réaction cellulaire : 1-2 éléments par champ.

Réaction albumineuse : normale.

Il revient en mars ; il continue à travailler, et présente toujours les mêmes signes somatiques ; ni pertes d'urines, ni douleurs.

OBSERVATION VI

Val., 43 ans, manœuvre, salle Cazenave, n° 54, a eu, en 1892, un chancre génital, suivi d'une roséole et de plaques muqueuses. Il suit un traitement pendant un an environ, par des pilules ou des sirops. Il ne présente aucun accident jusqu'en 1907.

En 1907 apparaissent des maux perforants plantaires. Peu après, le malade est atteint de troubles de la miction ; il ne sent pas les besoins d'uriner pendant le jour, et perd ses urines pendant son sommeil. La vue baisse, et il voit des mouches volantes.

En 1909, à ces troubles s'ajoutent des douleurs fulgurantes dans les membres inférieurs, puis des douleurs en ceinture.

Le malade reste sans se traiter pendant les années suivantes. En 1913, ses maux perforants se creusent ; il est forcé de garder le repos et entre à l'hôpital St-Louis le 2 septembre 1913.

A son entrée, il se plaint de douleurs fulgurantes fréquentes dans les membres inférieurs, de douleurs abdominales, d'une sensation de constriction de la base du thorax, gênant la respiration, de quelques douleurs moins vives et plus rares dans les membres supérieurs.

Les troubles urinaires persistent ; le malade perd ses urines chaque nuit. Il présente aux deux pieds des maux perforants plantaires. A droite, on trouve un mal perforant légèrement suintant. A gauche, ce sont deux maux perforants, l'un au niveau de la tête du premier métatarsien, plus large et plus profond, l'autre, moins creusé,

au niveau de la tête du 3me métatarsien. Le dos du pied est rouge et œdématié ; la rougeur prédomine au niveau du 1er espace intermétatarsien. Le malade marche difficilement, le contact du pied avec le sol étant douloureux.

Il n'y a pas de Romberg, mais sa recherche provoque une sensation de vertige. On ne constate pas de troubles d'incoordination.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont abolis. Le réflexe plantaire est aboli des deux côtés.

Il n'y a pas de troubles objectifs de la sensibilité.

Les pupilles sont très étroites, la gauche est plus petite que la droite ; elles ne réagissent pas à la lumière.

On ne constate pas d'autre trouble somatique. Les urines sont normales.

Le 9 septembre, on fait une ponction lombaire.

Réaction cellulaire : très abondante.

Réaction albumineuse ; nettement augmentée.

1re injection I R de 6 millig de néosalvarsan.

Injection IV de 0.45 cgr. de néosalvarsan.

Le malade n'a pas de réaction thermique ni clinique.

Le 11 septembre, les douleurs du membre inférieur qui avaient disparu depuis son entrée à l'hôpital reparaissaient et se reproduisaient pendant deux jours.

Les pertes d'urines sont plus rares dans les jours qui suivent l'injection. Les maux perforants sont en voie de cicatrisation. Le malade commence à se lever.

Le 16 septembre, ponction lombaire.

Réaction cellulaire : très abondante.

Réaction albumineuse : légèrement augmentée.

2e injection I R de 6 millig de néosalvarsan.

Injection I V de 0.60 cgr. de néosalvarsan.

Pas de réaction consécutive.

Les douleurs des membres inférieurs reparaissent le soir du 17 et se reproduisent jusqu'au 21 septembre. Les maux perforants continuent à s'améliorer. Le malade perd encore quelquefois ses urines.

Le 23 septembre, ponction lombaire ; mêmes résultats cytologiques que le 16.

3e injection I R de 6 milligr. de néosalvarsan.

Injection IV de 0.60 cgr. de néosalvarsan.

Les douleurs fulgurantes ne reparaissent pas les jours suivants. Les maux perforant sont moins creusés, bien que le malade se lève et marche depuis une quinzaine de jours. Il dit marcher mieux et avoir les jambes moins raides qu'à son entrée à l'hôpital.

Le 30 septembre, ponction lombaire.

Réaction cellulaire : 15-20 éléments par champ.

Réaction albumineuse : légèrement augmentée.

4e injection IR de 6 milligr. de néosalvarsan.

Injection IV de 0.60 cgr. de néosalvarsan.

Pas d'autre réaction qu'une légère céphalée le lendemain de l'injection et quelques fourmillements dans la jambe droite.

Le 3 octobre, le malade a quelques douleurs lancinantes peu intenses. Les pertes d'urines sont plus rares.

Le 9 octobre, injection IV de 0.60 cgr. de néosalvarsan; le malade a des nausées pendant une demi-heure après l'injection.

Le 10 octobre. ponction lombaire ; écoulement en jet.

Réaction cellulaire : 5-10 éléments par champ.

Réaction albumineuse ; légèrement augmentée.

5e injection I R de 6 milligr. de néosalvarsan.

Deux heures après apparaissent des douleurs fulgu-

rantes dans la jambe et la cuisse gauches, moins marquées à droite. Le malade a des nausées, pas de vomissements. Les douleurs diminuent dans la nuit, mais ne disparaissent que le lendemain. La T. reste entre 37.6 et 37.8, et revient à 37 le lendemain soir.

Le 16 octobre, ponction lombaire : écoulement en jet.

Réaction cellulaire : 5-10 éléments par champ,

Réaction albumineuse : normale.

6e injection IR de 6 milligr. de néosalvarsan.

Injection IV de 0.75 cgr. de néosalvarsan.

Pas de réaction après les injections.

Le 23 octobre, injection IV de 0.90 cgr. de néosalvarsan.

Le malade n'a plus eu de douleurs ; il marche facilement, ses maux perforants se comblent. Les pertes d'urines sont exceptionnelles.

Le 30 octobre, injection IV de 0.90 cgr. de néosalvarsan.

Le 6 novembre, injection IV de 0.90 cgr. de néosalvarsan.

Le 9 novembre, le malades a quelques douleurs lancinantes dans la cuisse droite.

Le 12 novembre, ponction lombaire : écoulement en jet.

Réaction cellulaire : 3-4 éléments par champ.

Réaction albumineuse : normale.

Le 13 novembre, injection IV de 0.90 cgr. de néosalvarsan.

Le 15 novembre, on commence une nouvelle série d'injections intrarachidiennes.

1re injection I R de 6 millig de néosalvarsan (sans écoulement préalable de liquide céphalorachidien.)

Pas de réaction clinique. La T maxima est 37.5 à minuit.

Le 22 novembre, ponction lombaire ; mêmes résultats cytologiques que le 15.

2e injection I R de 9 millig. de néosalvarsan.

Des douleurs lancinantes apparaissent dans la jambe droite 3/4 d'heure après l'injection et durent jusqu'au lendemain matin. Le malade a une sensation de gêne épigastrique. La T. maxima est 37.4 à 6 h. du soir.

Le 23 et le 24, le malade se plaint d'avoir de la difficulté à uriner. Il ne perd plus ses urines. La difficulté des mictions disparaît au bout de 2 jours.

Les maux perforants du pied gauche sont presque comblés.

Le 29 novembre, ponction lombaire : mêmes résultats cytologiques que le 15 et le 22.

3e injection I R de 6 millig de néosalvarsan.

Pas de réaction consécutive. Le malade n'a pas de gêne des mictions à la suite de cette injection.

Le 6 décembre, 4e injection I R de 6 millig de néosalvarsan.

Le malade a dans la nuit une très légère douleur dans le genou gauche ; la T maxima est 37°4 à 6 heures du soir.

Le 8 et le 9, le malade qui est grippé depuis quelques jours, a quelques douleurs dans les deux membres inférieurs.

Le 13 décembre, 5e injection I R de 6 millig de néosalvarsan.

Le malade a quelques douleurs dans les cuisses le 14 et le 15. Pas de réaction thermique. Il a une très légère gène de la miction le 14 et le 15.

Les pertes d'urines ont cessé. Les maux perforants du pied gauche sont stationnaires.

Le 20 décembre, ponction lombaire.

Réaction cellulaire : 5 éléments par champ.

Réaction albumineuse : normale.

6e injection I R de 3 millig de néosalvarsan dans 3 cc d'eau (technique de Jeanselme).

Des douleurs avec élancements apparaissent 6 heures après l'injection et durent deux jours. Le malade ne dort pas, est agité, et a de la céphalée pendant la nuit qui suit l'injection. La T monte le soir de l'injection à 39° à 9 heures, redescend le lendemain matin à 37°5 et le surlendemain à 37.

Le 21 décembre, ponction lombaire. Le liquide est légèrement opalescent.

Les mictions sont difficiles le 21 et le 22 ; la gêne est plus grande qu'après les précédentes injections.

Le malade quitte l'hôpital le 26 décembre. Il marche normalement alors qu'à son entrée les maux perforants l'empêchaient de poser le pied par terre.

Les maux perforants sont cicatrisés à droite ; à gauche, le plus interne ne suppure plus ; l'externe suinte légèrement. Les pertes d'urines ont complètement disparu.

Le malade n'a plus de douleurs ; pas de Romberg. Les réflexes tendineux restent abolis, l'Argyll est positif.

Le malade revient à l'hôpital le 2 février 1914. Il est resté bien portant, n'ayant plus de douleurs. Il a essayé de reprendre son travail à la fin de janvier comme magasinier ; mais il a été forcé de l'interrompre,et revient, se plaignant de douleurs du pied droit. On y trouve un durillon suppuré, dont l'ouverture fait disparaître les douleurs. Il a eu de nouveau quelques pertes d'urines à la fin de janvier. On retrouve les mêmes signes objectifs qu'en décembre.

Le 4 février, ponction lombaire : tension normale.

Réaction cellulaire : 1-2 éléments par champ.

Réaction albumineuse : normale.

Le malade quitte de nouveau l'hôpital le 15 février. On fait une série d'injection intraveineuses de néosalvarsan.

Le 12 février	.....	0.45 gr.
Le 19 —	.....	0.60 gr.
Le 26 —	.....	0.75 gr.
Le 5 mars	.....	0.90 gr.
Le 12 —	.....	0.90 gr.
Le 19 —	.....	0.90 gr.
Le 26 —	.....	0.90 gr.

Le malade est très amélioré. Dans les trois derniers mois il a eu une seule fois des douleurs qui ont duré deux jours. Il marche normalement ; cependant les maux perforants du pied gauche ne se cicatrisent pas ; ceux du pied droit sont comblés. Il ne perd plus ses urines.

OBSERVATION VII

Lav., 41 ans, tourneur, salle Cazenave, n° 55, a eu à 33 ans, il y a 8 ans, un chancre du méat, suivi d'une roséole. Il a été ensuite traité régulièrement pendant 4 ans par des injections d'huile grise, puis a cessé tout traitement.

En juillet 1911, étant voyageur de commerce, il est atteint brusquement, au cours d'un voyage, d'amnésie et de troubles de la parole ; il rentre à Paris, et est obligé d'abandonner son métier. En octobre 1911, il travaille

comme manœuvre, et, 4 mois après, devient mécanicien tourneur. Il suit un traitement pendant un an. Mais la mémoire ne revenait pas ; les troubles de la parole persistaient ; souvent le malade causait seul et gesticulait dans la rue ; il lui arrivait de temps à autre de perdre ses urines ; il souffrait parfois de douleurs fulgurantes dans les membres inférieurs. En juillet 1912, il va se faire traiter dans plusieurs hôpitaux. Il ne pouvait plus travailler, ne pouvant plus rester debout pendant longtemps. Les troubles de la parole, de la mémoire, persistaient. Il entre le 9 août 1913 à l'hôpital Saint-Louis.

A son entrée, il se plaint de douleurs dans les jambes, surtout du côté droit ; il se fatigue facilement par la station debout. La force musculaire est intacte ; il n'y a pas de troubles de la marche ; pas de Romberg. Les réflexes rotuliens et achilléens sont un peu vifs des deux côtés. Les réflexes cutanés sont normaux. Il n'y a pas de troubles de la sensibilité. Les pupilles sont égales et de dimensions normales ; elles ne réagissent pas à la lumière.

La parole est lente et embarassée ; le malade présente des troubles de la mémoire, il se trompe dans des multiplications ou des additions faciles. Il ne présente pas de tremblement de la langue.

Le 14 août, ponction lombaire.

Réaction cellulaire : très abondante ;

Réaction albumineuse : très grosse augmentation.

Injection I R de 4.5 millig. de néo-salvarsan.

Pas de réaction clinique. La T. maxima est 38 à 9 h. du soir.

Le 21 août, 2e injection I R de 7.5 millig. de néosalvarsan.

Pas de réaction thermique ni clinique.

Le 28 août, ponction lombaire.

Réaction cellulaire : 25-30 éléments par champ.

Réaction albumineuse : très grosse augmentation.

3e injection I R de 9 millig. de néosalvarsan.

Pas de réaction consécutive.

Le 4 septembre, ponction lombaire : mêmes résultats cytologiques que le 28 août.

4e injection I R de 12 millig. de néosalvarsan sans réaction.

Le 11 septembre, 5e injection de I R de 12 millig. de néosalvarsan.

Injection I V de 0.45 cgr. de néosalvarsan.

Pas de réaction.

Le 16 septembre, ponction lombaire.

Réaction cellulaire : 30 éléments par champ.

Réaction albumineuse : forte augmentation.

6e injection I R de 6 millig de néosalvarsan.

Injection I V de 0.60 cgr. de néosalvarsan.

Pas de réaction thermique ; légère céphalée le soir.

Le malade se sent beaucoup mieux qu'à son entrée à l'hôpital. Il parle lentement, mais sans hésiter, et n'a pas de troubles de la prononciation. La mémoire est normale. Il ne perd plus ses urines.

Le 25 septembre, injection I V de 0.75 cgr. de néosalvarsan.

Le malade est depuis quelques jours gêné pour uriner; il est obligé de faire quelques efforts avant chaque miction.

Le 27 septembre, ponction lombaire : mêmes résultats cytologiques que le 16.

Le malade a de la céphalée pendant deux jours après la ponction.

Le 2 octobre, injection I V de 0.75 cgr. de néosalvarsan
Le 9 octobre, — — 0.90 cgr. —
Le 16 octobre, — — 0.90 cgr. —
Le 23 octobre, — — 0.90 cgr. —

Le 30 octobre, injection I V de 0,90 cgr de néosalvarsan.

Le 6 novembre, injection I V de 0,90 cgr de néosalvarsan.

Depuis quelques jours, la gêne des mictions diminue.

Le 12 novembre, ponction lombaire : écoulement normal.

Réaction cellulaire : 10-15 éléments par champ.

Réaction albumineuse : nettement augmentée.

Le malade a, le lendemain de la ponction, de la céphalée et une légère T à 38. On recommence une nouvelle série d'injections intrarachidiennes. Les mictions se font de nouveau facilement.

Le 15 novembre, 1re injection I R de 6 milligr. de néosalvarsan (sans évacuation préalable de liquide).

Pas de réaction ; la T maxima est 37,5 à 9 h. du soir.

Le 22 novembre, ponction lombaire.

Réaction cellulaire : 5-6 éléments par champ.

Réaction albumineuse : nettement augmentée.

2me injection I R de 9 millig. de néosalvarsan.

La T maxima est 37,4 à minuit. Le malade a de la diarrhée dans la nuit. Les mictions sont difficiles pendant deux jours.

Le 29 novembre, ponction lombaire, mêmes résultats cytologiques que le 22.

3me injection I R de 6 milligr. de néosalvarsan.

Le malade a de la céphalée, quelques douleurs dans la

nuque, et de la diarrhée, qui durent jusqu'au lendemain soir. Pas de + T.

La diarrhée reprend le surlendemain, ne cède qu'après 3 jours à la diète hydrique et à 0,10 cgr d'extrait thébaïque par jour.

Le 6 novembre, 4me injection I R de 6 milligr. de néosalvarsan. Aucune réaction ; ni céphalée ni diarrhée. La T maxima est 37,1 à 9 heures du soir.

Les mictions sont un peu difficiles après l'injection. Elles restent difficiles pendant plusieurs jours.

Le malade présente, la semaine suivante, de la diarrhée et quelques accidents aigus le 15 décembre, nausées, vomissements, constipation, coliques abdominales qui cèdent à une purgation suivie de 2 jours de diète.

Le 20 décembre, ponction lombaire.

5me injection I R de 3 milligr. de néosalvarsan dans 3 cc d'eau (technique de Jeanselme).

Le malade a, toute la journée et toute la nuit, une céphalée violente, qui diminue le lendemain matin. La T monte à 38,2 à 9 heures du soir, redescend le matin à 37,7.

Le 21 décembre, nouvelle ponction lombaire.

Le liquide retiré est jaune, légèrement sanglant, ayant l'aspect de bouillon sale.

La céphalée persiste jusqu'au 25 décembre, avec quelques douleurs dans les reins.

Le malade garde le lit et ne se lève de nouveau qu'après le 25. Les mictions sont plus difficiles qu'après les précédentes injections,

Le 27 décembre, ponction lombaire ; le liquide est clair.

6me injection I R de 4 milligr. de néosalvarsan.

Le malade n'a pas de réaction, pas de + T.

Il part à Vincennes le 3 janvier 1914. Il ne présente plus aucun trouble de la mémoire, effectue très bien des calculs compliqués. Les réflexes tendineux sont vifs ; la démarche est normale ; le signe d'Argyll est positif.

Il revient le 21 janvier. Il a essayé de reprendre son métier de tourneur, mais s'est arrêté, se plaignant de la fatigue, et revient à l'hôpital avec un lumbago et une laryngite aiguë. Les signes objectifs sont les mêmes qu'à son départ. Les mictions sont toujours difficiles et le malade est obligé de se lever et de faire des efforts avant de pouvoir uriner.

Le 4 février, ponction lombaire ; le liquide est clair, s'écoule en jet.

Réaction cellulaire : 5-10 éléments par champ.

Réaction albumineuse : nettement augmentée.

Le 12 février, on reprend des injections intrarachidiennes et intraveineuses.

1re injection I R de 6 milligr. de néosalvarsan.

Injection I V de 0,30 cgr de néosalvarsan.

Le malade a, dans la nuit, quelques douleurs dans la cuisse gauche. La T atteint 38 à trois heures du matin, le 13, est normale à 9 h. du matin.

Le 19 février, 2e injection I R de 6 milligr. de néosalvarsan.

Injection I V de 0.30 gr. de néosalvarsan.

Le malade a dans la nuit des douleurs dans les deux cuisses. La T s'élève jusqu'à 39°2 à 3 h. du matin le 20, est encore à 38 à h. du matin. La gêne des mictions est comme d'ordinaire plus forte dans les jours qui suivent l'injection intrarachidienne.

Le 26 février, 3e injection I R de 6 milligr de néosalvarsan.

Injection I V de 0.30 cgr. de néosalvarsan.

Le malade a quelques douleurs dans la cuisse droite ; cependant le sommeil est normal. La T maxima est 38 à minuit.

Le 5 mars, ponction lombaire.

Réaction albumineuse : nettement augmentée.

Réaction cellulaire : 15-20 éléments par champ.

Pas de réaction thermique ni clinique.

On cesse les injections intrarachidiennes et on ne continue que les intraveineuses.

Le malade a toujours des mictions difficiles.

Le 12 mars, injection I V de 0.45 gr. de néosalvarsan.

Le 19 mars — — 0.45 gr. —

Le 26 mars — — 0·60 gr. —

La gêne des mictions diminue.

Le 2 avril, injection I V de 0.75 gr. de néosalvarsan.

Le 6 avril, ponction lombaire.

Réaction cellulaire : 14 éléments par champ.

Réaction albumineuse : nettement augmentée.

Le malade conserve les mêmes signes objectifs ; il ne présente plus aucun trouble fonctionnel.

OBSERVATION VIII

Dum., 39 ans, employé de commerce, salle Cazenave n° 17, entre le 17 octobre 1913, se plaignant de faiblesse générale et de troubles de la mémoire.

Il a eu en 1903 un chancre de la verge, suivi d'une roséole et de plaques muqueuses. Il s'est traité pendant deux ans par des pilules de protoiodure de Hg. En 1905,

n'ayant plus eu d'accidents depuis le début, il cesse tout traitement. Il se marie en 1907 et reprend des pilules irrégulièrement pendant un an. En 1908 il a une fille, qui est actuellement bien portante.

Etant au Tonkin, il y contracte des fièvres palustres. mais ne présente aucun accident spécifique jusqu'en 1913,

Les accidents actuels apparaissent en janvier 1913. En très peu de temps, le malade, qui présentait des troubles digestifs et un mauvais état général, est atteint de troubles de la mémoire ; le travail lui devient difficile, il se fatigue facilement, si bien que, les troubles s'accentuant, il quitte son travail en mai sur sa demande. Il ne présente pas de troubles marqués dans la vie courante, pas de tremblements, pas de troubles de l'écriture ; aucun autre trouble somatique. Il se rendait parfaitement compte de son état et se plaignait seulement de se fatiguer plus facilement dans son travail.

En juin 1913, il revient du Tonkin en France et reçoit 10 injections de biiodure de Hg ; en septembre, il reçoit une nouvelle série de 10 injections.

A son entrée, il dit être dans le même état qu'en mars. Il se plaint de faiblesse générale, il dit être fatigué parle moindre travail. Il se plaint d'une céphalée continue moins vive la nuit. Il ne présente pas d'autres troubles douloureux, mais souffre d'une constipation opiniâtre, qui l'inquiète, à laquelle il songe sans cesse, qui l'empêche de manger à sa faim. En outre, depuis trois mois, il lui arrive de perdre ses urines pendant la nuit.

La démarche est normale ; on ne constate pas de Romberg. La motilité est intacte.

Il ne présente pas de tremblements. Rien aux membres supérieurs ; l'écriture est normale.

Les réflexes achilléens sont absents ; le réflexe rotulien est absent à droite, diminué à gauche. Les réflexes tendineux sont normaux aux membres supérieurs.

Le réflexe plantaire est vif des deux côtés, et se fait en flexion ; les réflexes cutanés sont normaux. La sensibilité est intacte aux divers modes.

Les pupillles sont égales, et réagissent très faiblement à la lumière. La mémoire est normale : il n'y a pas de troubles de la parole. Le malade s'étudie beaucoup, et est préoccupé par sa constipation.

Le 18 octobre on fait une ponction lombaire : écoulement en jet.

Réaction cellulaire : 30-40 éléments par champ.

Réaction albumineuse : très forte.

Le 23 octobre, injection intraveineuse de 0.30 cgr. de néosalvarsan.

Le 27 octobre, 1re injection I R de 6 milligr de néosalvarsan.

Aucune réaction consécutive.

Le 30 octobre, injection IV de 0,45 cgr. de néosalvarsan.

Le 3 novembre, 2e injection I R de 6 millig de néosalvarsan.

Le malade a quelques légers élancements dans les deux membres inférieurs ; la T maxima est 37 à minuit.

Le 4 novembre, le malade dit avoir moins de céphalée que d'habitude ; son sommeil a été normal.

Le 6 novembre, injection IV de 0.45 cgr. de néosalvarsan.

Le 8 novembre, 3meinjectiou IR de 6 milligr. de néosalvarsan.

Pas de réaction ; la T atteint 37.9 à 9 heures du soir, mais est à minuit à 36.7.

Le 13 novembre, injection IV de 0.60 cgr: de néosalvarsan.

Le malade est dans le même état qu'à son entrée à l'hôpital ; il continue à se plaindre de sa céphalée et de sa constipation.

Le 15 novembre, 4me injection I R de 9 milligr. de néosalvarsan.

Le malade a dans la journée quelques fourmillements dans les jambes ; la T maxima est 37.3 à 9 h. du soir.

Le 20 novembre, injection IV de 0.60 cgr. de néosalvarsan.

Le 22 novembre, ponction lombaire : hypertension en jet.

Réaction cellulaire : 30-40 éléments par champ.

Réaction albumineuse : très forte.

5me injection IR de 12 milligr. de néosalvarsan.

Pas de réaction ; le malade n'a pas même eu de céphalée comme d'ordinaire. La T maxima a été 37 3 à 3 h. du matin.

Le 26 novembre, le malade qui se sentait mieux depuis la dernière injection est de nouveau déprimé et se plaint de sa constipation.

Le 27 novembre, injection IV de 0.75 cgr. de néosalvarsan.

Le 29 novembre, ponction lombaire : mêmes résultats que le 22.

6me injection I R de 6 milligr. de néosalvarsan.

Pas de réaction thermique ni clinique.

Le 1er décembre, le malade se plaint d'avoir la nuit des soubresauts musculaires douloureux dans les deux mem-

bres inférieurs, qu'il compare aux mouvements produits par la recherche du réflexe rotulien ; il prétend avoir ces soubresauts depuis longtemps, mais ils s'accentueraient depuis quelques jours.

Le 3 décembre, il se plaint de ne plus sentir depuis 2 ou 3 jours la plante de ses pieds, d'avoir la sensation de marcher sur du coton, de ne pas sentir le contact du drap de son lit contre ses jambes. La sensibilité à la douleur et à la chaleur est intacte. Le réflexe plantaire est faible des deux côtés.

Le 4 décembre, injection IV de 0.90 cgr. de néosalvarspn. Les mictions sont difficiles depuis quelques jours. Le malade se plaint toujours de sa constipation.

Le 11 décembre, injection IV de 0.90 cgr. de néosalvarsan. Le malade se plaint toujours de sa céphalée et et de sa constipation.

Le 13 décembre une ponction lombaire calme sa céphalée. Le malade se plaint toujours de ne pas sentir ses jambes dans son lit. Les réflexes achilléens sont absents ; les rotuliens, absent à droite, faible à gauche. Le signe de Romberg est positif. On ne constate pas de troubles objectifs de la sensibilité ni du sens musculaire. La gêne des mictions persiste.

Le 16 décembre, le malade perd ses selles dans son lit à la suite d'une purgation.

Injection IV de 0.90 cgr. de néosalvarsan.

Le 23 décembre, perte de selles.

Le 24 décembre, injection IV de 0.90 cgr. de néosalvarsan.

Le 27 décembre, ponction lombaire.

Réaction cellulaire : 3-4 éléments par champ.

Réaction albumineuse : forte.

Le 30 décembre, le malade quitte l'hôpital, présentant les mêmes signes qu'à son entrée.

Il revient le 12 février 1914 : il est dans le même état présente les mêmes signes objectifs, continue à se plaindre de sa constipation. Il continue à avoir la nuit dans les membres inférieurs des soubresauts musculaires douloureux. Il perd quelquefois ses urines et ses selles.

Réaction cellulaire : 6-8 éléments par champ.

Réaction albumineuse : forte.

Le 19 février, injection I R de 6 millig. de néosalvarsan.

Injection I V de 0,30 cgr. de néosalvarsan.

La T maxima est 37°2 à 6 heures du matin. Le malade a dans la nuit quelques douleurs fulgurantes dans les membres inférieurs.

Les jours suivants, il se plaint toujours de sa constipation ; il dit que les mictions sont un peu pénibles. On ne continue pas les injections I R.

Le 26 février, injection I V de 0,30 cgr. de néosalvarsan.

Le 5 mars, injection I V de 0,45 cgr. de néosalvarsan.

Le 12 mars, injection I V de 0,60 cgr. de néosalvarsan.

Le 19 mars, injection I V de 0,75 cgr. de néosalvarsan.

Le 26 mars, injection I V de 0,90 cgr. de néosalvarsan.

Le 2 avril, injection I V de 0,90 cgr. de néosalvarsan.

Le 6 avril, ponction lombaire.

Réaction cellulaire : 6 éléments par champ.

Réaction albumineuse : nettement augmentée.

Il n'y a pas de modifications cliniques dans l'état du malade.

OBSERVATION IX

Guig., 35 ans, lingère, salle Gibert n° 13, a eu la syphilis à 18 ans, et a été traitée par des pilules de protoiodure de Hg. et de l'iodure.

Elle n'a présenté aucun accident jusqu'en 1911. A cette époque, sa vue a baissé ; elle ne pouvait plus travailler à la lumière artificielle, ne pouvait plus enfiler son aiguille. On lui fait aux Quinze-Vingt, une série de 20 injections à la fesse, quotidiennes.

La vue s'améliore. On conseille de nouvelles injections à la malade mais elle interrompt le traitement.

En juillet 1913, elle est prise brusquement, une nuit, de frisson et de fièvre. Le lendemain matin elle s'aperçoit que ses deux membres supérieurs sont paralysés, et qu'elle ne peut plus parler ; elle ne parvient à articuler quelques mots qu'au prix de grands efforts.

On la conduit à Saint-Antoine, où elle se fait comprendre en écrivant, mais avec difficulté. Elle avait à son entrée 40°. Les jours suivants les mouvements des membres supérieurs reviennent peu à peu. Elle reste 8 jours à Saint-Antoine, pendant lesquels elle est mise à la diète lactée, sans autre traitement. A sa sortie, elle pouvait se servir de ses bras, mais conservait un embarras de la parole très marqué, et continuait à sentir sa langue « comme contracturée ».

Elle reprend son travail en septembre ; son état s'améliore pendant les trois mois suivants, pendant lesquels elle reprend de l'iodure. Elle vient à l'hôpital Saint-Louis en décembre 1913, voulant se faire traiter par le 606, et entre le 23 décembre salle Gibert.

A son entrée, elle présente une lenteur marquée de la parole, mais les mots sont bien articulés, et sans achoppements ; la malade semble en parlant s'appliquer à prononcer correctement, et elle ne présente que des troubles de la prononciation. La mémoire est intacte ; elle calcule couramment, et sans faire d'erreurs.

Il n'y a pas de déviation des traits de la face ; la langue, tirée hors de la bouche, n'est pas déviée, et n'a pas de tremblements.

On ne constate pas de troubles moteurs des membres, pas de troubles de la marche. Pas de Romberg.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont plus vifs du côté droit ; il n'y a pas de clonus du pied.

Le malade ne présente pas de troubles de la sensibilité.

Les pupilles sont égales, ne réagissent pas à la lumière.

Les urines sont normales.

Le 21 décembre, on commence des injections quotidiennes de 1 cgr. de cyanure de mercure intraveineux.

Le 14 janvier 1914, la malade a reçu 18 injection de cyanure. La parole est moins embarrassée.

On fait une ponction lombaire.

Réaction cellulaire : 50.60 éléments par champ.

Réaction albumineuse : très forte.

1re injection I R de 6 milligr de néosalvarsan.

Injection I V de 0.30 cgr. de néosalvarsan.

La T monte à 38.5 à minuit. La malade est agitée pendant la nuit, a des douleurs sourdes et continues dans les deux membres inférieurs, de la céphalée généralisée

Le 15 janvier la T. est le matin à 37.2, les douleurs ont cessé ; le P. est ralenti à 60. La malade n'a pas eu de nausées, pas de Kernig.

Le 22 janvier, 2e injection I R de 6 millig de néosalvarsan.

Injection I V de 0.45 cgr. de néosalvarsan.

Pas de réaction consécutive.

Le 29 janvier, ponction lombaire.

Réaction cellulaire : 10-12 éléments par champ.

Réaction albumineuse : très forte.

3e injection I R de 6 milligr. de néosalvarsan.

Injection I V dé 0.60 cgr. de néosalvarsan.

Pas de réaction consécutive.

Le 5 février, 4e injection I R de 6 millig. de néosalvarsan.

Injection I V de 0.75 cgr., de néosalvarsan.

Pas de réaction.

Le 12 février, 5e injection I R de 6 millig. de néosalvarsan.

Injection I V de 0.90 cgr. de néosalvarsan.

Le 16 février, la malade dit avoir eu la veille pendant tout l'après-midi de la diplopie, qui disparaissait quand elle fermait un œil. Elle a disparu le 12, et on ne trouve rien à l'examen des yeux.

Le 19 février, 6e injection I R de 6 millig. de néosalvarsan.

Injection I V de 0.90 cgr., de néosalvarsan.

La T. maxima est 37°8 à 6 heures du soir. Pas de réaction clinique.

Le 26 février, 7e injection I R de 6 milligr. de néosalvarsan.

Injection I V de 0.90 cgr., de néosalvarsan.

La malade a des douleurs dans les jambes pendant la nuit, une sensation d'engourdissement apparue vers minuit et durant jusqu'au matin. Elle ne peut dormir que

vers le matin. La T. maxima a été 37°4 le 27 à 3 heures du matin.

Le 5 mars. ponction lombaire.

Réaction cellulaire : 5 éléments par champ.
Réaction albumineuse : très forte.

8e injection I R de 6 millig. de néosalvarsan.

Injection I V de 0.90 cgr., de néosalvarsan.

La T. reste normale. Dans la nuit la malade a de légères douleurs dans les jambes, de la diarrhée. Le 6 mars au matin, elle se plaint de douleurs abdominales ; elle n'a pas uriné depuis la veille ; un cathétérisme ramène 1 litre 1/2 d'urine et la soulage.

Le 7 mars on doit faire un nouveau cathétérisme ; la malade est cependant plus calme et a pu dormir.

Les jours suivants, la malade continue à ne pas uriner spontanément jusqu'au 13 mars. Elle ne présente pas de modifications de l'état général. La motilité, la sensibilité les réflexes sont normaux.

Le 16 mars, les troubles de la miction ont complètement disparu. Les réflexes sont exagérés du côté gauche. La malade présente une raideur des membres inférieurs pendant la marche.

Le 19 mars injection IV de 0.90 cgr. de néosalvarsan.

Ponction lombaire :

Réaction cellulaire : 5 éléments par champ.
Réaction albumineuse : nettement augmentée.

Le 26 mars, injection IV de 0.90 gr. de néosalvarsan.

Les jours suivants, la malade présente une légère poussée de rhumatisme articulaire aux genoux et aux tibiotarsiennes des deux côtés, qui cède en une semaine, après un traitement salicylé.

Elle quitte l'hôpital le 6 avril. La marche est de nouveau normale. La malade ne présente plus de troubles de la parole, plus de céphalée.

OBSERVATION X

Lem., mécanicienne, 27 ans, salle Gibert, 30, est entrée le 31 janvier 1914 pour de la céphalée et des troubles de la vue dont elle souffre depuis deux mois.

Elle ne présente pas d'antécédents héréditaires notables. Elle a contracté la syphilis il y a 15 ans, le jour de son mariage ; elle a présenté, à la suite d'un chancre génital, une roséole et des plaques muqueuses.

L'interrogatoire ne permet pas d'établir la chronologie exacte des accidents, la malade ne se rappelant pas leur succession, ni même leur nature.

Elle a présenté des syphilides ulcéreuses,qui ont laissé sur ses bras des cicatrices nettes. Elle a subi à St-Louis un traitement intra-musculaire. Un an environ après son chancre, elle a accouché d'une fille à terme, ne présentant pas d'accidents,qui est morte à 3 ans avec des symptômes méningés aigus. Un an après, nouvelle grossesse ; elle accouche à terme d'un enfant mort.

Elle aurait présenté vers cette époque des accidents oculaires, avec cécité passagère. Depuis 9 ans, elle vient irrégulièrement se faire traiter à l'hôpital Saint-Louis,

présentant de temps à autre des accidents. En juin 1913, après une série d'injections d'huile grise elle a reçu six injections de néosalvarsan, une de 0,45 cgr, 3 de 0,60 cgr et 2 de 0,75 cgr.

En octobre 1913 est apparue de la céphalée, qui a été en augmentant, généralisée, continue avec des exacerbations, diurne et nocturne. Son caractère s'est modifié : elle est devenue nerveuse, se mettant plus facilement en colère qu'auparavant. Sa mémoire s'affaiblissait. Ces troubles ont été depuis en s'accentuant. Elle présente en outre, depuis quelques semaines, des troubles de la vue, se plaint de voir des étincelles.

A l'examen, on ne constate pas de troubles moteurs. La démarche est normale ; le signe de Romberg est négatif.

Les réflexes tendineux sont normaux.

La pupille droite est plus large que la gauche ; le signe d'Argyll est positif.

La parole est lente et embarrassée ; la malade ne parvient pas à articuler certains mots. Elle calcule difficilement et avec des erreurs. Elle dit n'avoir plus ses règles depuis octobre. Elle ne présente pas de signes de grossesse.

On lui fait, dès son entrée, des injections quotidiennes de 1 cgr de cyanure de mercure, jusqu'au 5 février.

Le 5 février, ponction lombaire.

Réaction cellulaire : 50-60 éléments par champ.
Réaction albumineuse : très forte.

1re injection I R de 6 milligr. de néosalvarsan.

La malade a présenté, après 4 h. du soir, de la céphalée qui a été en augmentant, puis a diminué dans la

nuit, et a disparu presque complètement le 6 au matin. La T a atteint 39,6 à 9 heures du soir. La malade a dormi normalement. Elle n'a pas eu de douleurs dans les membres inférieurs.

La céphalée a complètement disparu le 7 février. La malade dit n'avoir pas présenté de troubles visuels la veille.

Le 12 février, 2e injection I R de 6 milligr de néosalvarsan.

Injection I V de 0,30 cgr. de néosalvarsan.

Pas de réaction clinique. La T maxima a été 37°4 à 6 h. du soir.

Le 19 février, 3e injection I R de 6 milligr de néosalvarsan.

Injection I V de 0,45 cgr., de néosalvarsan.

Le malade a de la céphalée le soir ; cependant elle peut dormir, alors que les jours précédents la céphalée l'empêchait de dormir. La T monte à 38° à 9 h. du soir, à 38°5 à minuit, est normale le lendemain matin.

Le 21 février, la malade, qui a eu des vomissements pendant la nuit, a des tendances syncopales. Le lendemain ces accidents ont disparu.

Le 26 février, 4e injection I R de 6 milligr. de néosalvarsan.

Injection I V de 0,45 cgr., de néosalvarsan.

La température reste normale. La malade a pendant la nuit des tendances syncopales. Pas de céphalée, pas de douleurs, pas de nausées.

Le 27 février, la malade se sent bien. Elle se plaint cependant de ses troubles visuels, qui persistent depuis huit jours.

Le 5 mars, ponction lombaire.

Réaction cellulaire : 8-10 éléments par champ.

Réaction albumineuse : très forte.

2e injection I R de 6 millig. de néosalvarsan.

Injection I V de 0,60 cgr., de néosalvarsan.

Pas de réaction. La céphalée et les troubles visuels qui existaient les jours précédents ont disparu.

Le 8 mars, la céphalée et les troubles visuels ont reparu. La malade a ses règles, alors qu'elle ne les avait plus eues depuis octobre.

Le 12 mars, 6me injection I R de 6 milligr. de néosalvarsan.

Injection IV de 0.60 cgr. de néosalvarsan.

Pas de réaction. La T maxima est 37.5 à minuit.

Le 19 mars, 7me injection I R de 6 milligr. de néosalvarsan.

Injection IV de 0.75 cgr. de néosalvarsan.

La malade a de la céphalée dans l'après-midi. La T maxima est 38.8 à minuit.

Le 20 mars, la T est normale. La malade dit pouvoir à peine marcher, la marche provoquant des douleurs dans les jambes.

Le 21 mars ces douleurs ont disparu et la marche est normale.

Le 26 mars, injection IV de 0.90 cgr. de néosalvarsan.

La malade présente une légère raideur des membres inférieurs, pas de douleurs, Elle n'a plus ni céphalée ni troubles visuels.

OBSERVATION XI

Fou., 53 ans, électricisn, salle Cazenave, n° 9, est entré le 27 janvier 1914 pour des accidents tabétiques. Il a eu à 25 ans, il y a eu 28 ans, un chancre syphilitique du sillon balanopréputial, en même temps qu'une urétrite gonococcique. Il s'est soigné irrégulièrement pendant deux ans, a suivi un traitement mercuriel et a pris de l'iodure. Il ne se rappelle pas avoir eu de roséole. Un an après le chancre, il a présenté des plaques buccales.

Il n'a présenté aucun accident jusqu'en 1911. A cette époque sont apparues des douleurs fulgurantes et lancinantes dans les bras, les jambes et les aines, sans troubles de la marches ni du sens musculaire.

En juin 1913, après quelques jours de malaise, pendant lesquels il souffrait de fourmillements dans les membres inférieurs, il se sent les jambes fatiguées à la suite d'une marche de deux heures, et, le lendemain matin au réveil, ne peut pas se lever. Il garde le lit, et reçoit à ce moment 10 injections de sérum de Quéry, une par jour. Il dit avoir été très amélioré par ce traitement. Il reste cependant couché pendant deux mois; quand il se relève, il marche mal, en lançant les jambes et en talonnant. Depuis cette époque, il a continué à avoir des crises douloureuses, mais plus espacées.

A son entrée à St-Louis il ne se plaint pas de douleurs, et n'en a pas eu depuis plusieurs semaines. Il ne présente pas de troubles de la motilité, mais sa démarche est irrégulière, il lance les jambes en marchant, il ne peut

marcher sans canne. Il ne présente pas de troubles moteurs des membres supérieurs ; l'écriture est normale.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont abolis des deux côtés.

Les réflexes cutanés sont intacts.

Le signe de Romberg est net.

La sensibilité est intacte aux divers modes.

Les pupilles sont étroites ; elles ne réagissent pas à la lumière.

Il n'y a pas de troubles sphintériens.

On ne constate aucun autre signe somatique. Les bruits du cœur et de l'aorte sont normaux. Les urines sont normales.

Le 29 janvier, ponction lombaire.

Réaction cellulaire : 5 éléments par champ.

Réaction albumineuse ; légèrement augmentée.

1re injection I R de 6 milligr. de néosalvarsan.

Injection intraveineuse de 0.30 cgr. de néosalvarsan.

Le malade a des douleurs fulgurantes dans les deux jambes, débutant dans l'après-midi, très vives pendant la nuit, qui se calment vers le matin.

Il a quelques fourmillements dans les pieds. Pas de céphalée. La T maxima est de 37°6.

Le 30 janvier, le malade n'a plus que quelques douleurs lancinantes très légères dans la cuisse droite, simples picotements, qui ont disparu le lendemain. Le pouls à 64 le 30, remonte le 31 à 72. La T est normale.

Le 5 février, 2e injection I R de 6 millig. de néosalvarsan.

Injection intraveineuse de 0,30 cgr. de néosalvarsan.

Le malade n'a pas de douleurs le jour de l'injection. La T maxima est 38°5 à minuit.

Le 6 février, la T est normale. Le malade a quelques douleurs dans les genoux pendant l'après-midi.

Le 12 février, 3e injection I R de 6 milligr de néosalvarsan.

Injection I V de 0,30 cgr. de néosalvarsan.

Le malade a quelques douleurs dans les deux jambes et l'avant-bras droit ; cependant il peut dormir. La T maxima est 37°3 à minuit.

Le 19 février, les mictions sont pénibles depuis quelques jours : le malade est obligé de faire des efforts avant d'uriner.

4e injection I R de 6 millig. de néosalvarsan.

Injection I V de 0,30 cgr. de néosalvarsan.

Vers 8 heures du soir apparaissent des douleurs fulgurantes et des douleurs lancinantes, au niveau des genoux et des chevilles, se reproduisant pendant toute la nuit ; le malade a quelques secousses musculaires dans les jambes. La T maxima est 38°4 à 9 heures du soir ; elle est à 36°8 à 6 heures du matin le 20 février.

Le 26 février, 5e injection I R de 6 milligr de néosalvarsan.

Injection I V de 0,30 cgr. de néosalvarsan.

Le malade n'a pas de douleurs. La T présente deux poussées, à 38°2 à midi et à 38°7 à 9 h. du soir, avec apyrexie dans l'intervalle. La gêne des mictions persiste, mais n'augmente pas.

Le malade sort de l'hôpital le 2 mars. Il marche beaumieux qu'à son entrée, sans canne, sa démarche est devenue presque normale. Pas d'autre modification. La gêne des mictions persiste.

Le 5 mars, il revient pour sa dernière injection intra-

rachidienne. Il dit marcher plus facilement et n'avoir plus de douleurs. Mais depuis deux jours il dit sentir comme morte la peau de la face postérieure des pieds et des jambes. Les mictions sont toujours pénibles.

Ponction lombaire : écoulement normal.

Réaction cellulaire : 8-10 éléments par champ.

Réaction albumineuse : légèrement augmentée.

6e injection I R de 6 millig., de néosalvarsan.

Injection I V de 0,30 cgr., de néosalvarsan.

Pas de réaction thermique ni clinique. Le malade quitte l'hôpital le lendemain 6 mars. Ce malade est entré un mois plus tard à la Salpêtrière : les troubles de la marche étaient de nouveau très marqués, il avait des douleurs fulgurantes ; les signes objectifs étaient les mêmes qu'à son entrée à Saint-Louis.

OBSERVATION XII

Dor., 45 ans, salle Cazenave, nº 7, entre le 13 janvier 1914 pour des troubles d'origine tabétique.

Il a eu à 20 ans la blennorrhagie, et dit avoir présenté en même temps une petite érosion sur le gland qui a guéri en 8 jours sans traitement et qu'un pharmacien a diagnostiquée chancre mou. Il n'a pas eu de roséole, et n'a jamais eu depuis d'accident qui puisse faire penser à la syphilis. Il est marié, et a un enfant de 7 ans bien portant.

En 1911 sont apparues des douleurs, qui dès le début revêtirent une certaine intensité, dans les jambes, le dos, l'abdomen. Ces douleurs étaient localisées, survenant dans un segment de membre, apparaissant le jour, pen-

dant la marche, comme au repos au lit, la nuit, disparaissant presque aussitôt, donnant au malade une sensation de tenaillement, ne cédant pas à l'aspirine, aux bains sulfureux. Au bout de six mois, en juin 1911, elles étaient devenues assez violentes pour empêcher le malade de continuer son travail.

Il est traité sans résultat pour du rhumatisme jusqu'en décembre 1911. Il va alors à Lariboisière où il reste quelques jours ; on lui fait une ponction lombaire, à la suite de laquelle il reçoit 27 injections de biiodure de mercure.

Ce traitement ne l'améliore pas. Il est ensuite traité par le Dr Artot, puis encore à Lariboisière, par des friction diverses et des cachets variés, et toujours sans résultats, pendant un an.

Les douleurs augmentant, il va en février 1913 à Tenon où on lui fait 7 injections intra-musculaires après lesquelles on le renvoie en le déclarant incurable. Depuis, il se contente de prendre du pyramidon chaque fois qu'il a des douleurs, et vient, sur le conseil d'un médecin, à Saint-Louis où il entre le 13 janvier 1914.

A son entrée il se plaint de douleurs presque continuelles, d'intensité variable, quelquefois extrêmement vives, lui arrachant des cris, d'autres fois sourdes, quelquefois lancinantes, déterminant un sursaut, le réveillant quelquefois brusquement, d'autres fois empêchant tout sommeil par leur continuité, siégeant dans les deux jambes, dans les reins, dans les aines. Ces douleurs se dissiperaient quand le malade a son attention fixée par une occupation quelconque.

Il présente quelques troubles de la marche, de légères oscillations, pas de talonnement net. Le signe de Romberg est positif.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont abolis ; les réflexes cutanés sont normaux.

On ne constate pas de troubles de la sensibilité.

La pupille droite est plus large que la gauche. Le réflexe lumineux est aboli.

Le malade perd ses urines depuis un an presque chaque nuit.

Le 21 janvier ponction lombaire.

Réaction cellulaire : très abondante.

Réaction albumineuse: très nettement augmentée.

1re injection I R de 6 milligr. de néosalvarsan.

Injection I V de 0,45 cgr de néosalvarsan.

Le malade a, toute la nuit, des douleurs vives dans les jambes, qui ont disparu le 22 au matin. La T maxima est 37,9 à 3 h. du matin.

Le malade a quelques douleurs moins vives dans la semaine qui suit.

Le 29 janvier, ponction lombaire.

Réaction cellulaire : 10-15 éléments par champ.

Réaction albumineuse : nettement augmentée.

2me injection I R de 6 milligr. de néosalvarsan.

Injection IV de 0,45 cgr. de néosalvaran.

Pas de réaction thermique ni clinique.

Le malade n'a pas de douleurs les jours suivants. Il ne perd pas ses urines.

Le 5 février, 3me injection IR de 6 milligr. de néosalvarsan.

Injection IV de 0.60 cgr. de néosalvarsan.

Le malade a dans la nuit suivante des douleurs dans les deux membres inférieurs et le bras droit. Les douleurs

dans le bras persistent seules le 6 ; la T qui atteint 38° le 6 à 6 heures du matin est normale le soir.

Le 8 février, le malade a de nouveau quelques douleurs, qui se reproduisent quotidiennement jusqu'au 12. Quelques pertes d'urines.

Le 12 février, 4e injection I R de 6 millig., de néosalvarsan.

Injection I V de 0,60 cgr. de néosalvarsan.

Le malade n'a pas de réaction, pas de douleurs ; le sommeil est normal.

La température maxima est 37°4 à 9 h. du soir.

Les douleurs ne reparaissent que le 16 et les jours suivants.

Le 19 février, 5e injection I R de 6 millig. de néosalvarsan.

Injection I V de 0,75 cgr. de néosalvarsan.

Les douleurs qui existaient les jours précédents ont légèrement augmenté, ce sont des douleurs continues, migratrices, occupant un segment à la fois d'un des membres inférieurs, provoquant des soubresauts musculaires.

La T maxima a été 38° à 6 heures du soir.

Le malade est légèrement amélioré le 20 février et n'a plus de douleurs.

Le 21, les pertes d'urines ont disparu.

Les jours suivants, le malade n'a plus de douleurs dans les membres, mais une douleur thoracique mobile.

Le 26 février, 6e injection I R de 6 millig. de néosalvarsan.

Injection I V de 0,75 cgr., de néosalvarsan.

Le malade n'a pas de douleurs des jambes ; il a un point de côté à gauche pendant la nuit. La T maxima a été 37°3 à 6 heures du soir.

Les douleurs thoraciques durent encore deux jours, puis disparaissent.

Le 2 mars, nouvelles douleurs dans les jambes.

Le 5 mars, ponction lombaire.

Réaction cellulaire : 15 éléments par champ.

Réaction albumineuse : nettement augmentée.

7e injection I R de 6 milligr de néosalvarsan.

Injection I V de 0,90 cgr., de néosalvarsan.

Les douleurs des jours précédents persistent, très vives. La température reste normale.

Le 7 mars, les douleurs diminuent.

Le malade quitte l'hôpital le 9 mars, et revient toutes les semaines pour des injections intraveineuses.

Le 12 mars, injection I V de 0.90 cgr de néosalvarsan.

Le 19 mars, — — —

Le 26 mars, — — —

Depuis son départ, le malade a eu, en trois semaines, des douleurs pendant deux jours. Il n'a plus de pertes d'urines. Les signes objectifs ne sont pas modifiés.

OBSERVATION XIII

Ring., 33 ans, journalier, entre le 17 février 1914, salle Cazenave, n° 58, pour de la céphalée et de légères douleurs des jambes ; il est malade depuis deux ans.

Il a eu la rougeole dans l'enfance, et n'a jamais été malade depuis. On ne trouve pas chez lui d'antécédents qui fassent penser à la syphilis. Sa femme est bien portante, et il a deux enfants bien portants.

Il y a deux ans sont apparues peu à peu de la céphalée et des douleurs dans les jambes, puis des troubles de la dé-

marche, qui devient ébrieuse, si bien qu'il fut obligé d'interrompre son travail. En même temps il présentait parfois de la diplopie. Il reçut environ 40 injections de cacodylate de soude et de strychnine. Au bout de deux mois et demi il put reprendre son travail. Il conservait encore de la faiblesse des membres inférieurs, mais la céphalée et la diplopie avaient disparu.

Six mois plus tard, la céphalée reparaissait, peu marquée. Le malade resta pendant un an environ dans cet état. En janvier 1914, en outre de la céphalée continue, qui persistait, apparurent des crises de céphalée généralisée, de plus en plus violentes, durant plusieurs heures, et s'accompagnant de raideur de la nuque.

Dans les premiers jours de février, le malade, au cours d'une de ces crises douloureuses, perdit connaissance pendant plusieurs heures. Huit jours après, il eut, au milieu de son travail, une nouvelle crise semblable avec perte de connaissance. Il quitta son travail, et entra à Saint-Louis la semaine suivante, le 17 février.

Le 18, il était pris en allant à la selle d'une crise de céphalée très vive ; on le ramena à son lit ; il ne perdit pas connaissance, mais fut pris de vomissements. Une ponction lombaire, qui donna issue à un liquide hypertendu le calma aussitôt. L'examen cytologique montra :

Réaction cellulaire : 40-50 éléments par champ.

Réaction albumineuse : très fortement augmentée.

Le malade ne présente pas à ce moment d'autre trouble fonctionnel que sa céphalée, qui persiste très légère entre les crises. On ne constate pas de troubles de la marche ; le signe de Romberg est négatif. Il n'y a pas de troubles de la motilité ni de la sensibilité.

Les réflexes tendineux sont vifs, plus vifs du côté droit. Le réflexe plantaire est normal.

Les pupilles sont larges et égales. Les réflexes oculaires sont normaux.

Il n'y a pas de troubles sphinctériens.

Le 27 février, 1re injection I R de 6 millig de néosalvarsan.

Injection I V de 0.30 cgr. de néosalvarsan.

La T maxima est 37°9 à minuit. Le malade a quelques légères douleurs dans la jambe droite le soir ; le sommeil est normal.

Le 28 février, la céphalée a disparu et ne reparaît pas les jours suivants.

Le 5 mars, ponction lombaire.

Réaction cellulaire : 12-15 éléments par champ.

Réaction albumineuse : très fortement augmentée.

2e injection I R de 6 millig de néosalvarsan.

Injection I V de 0.30 gr. de néosalvarsan.

Le malade n'a pas de réaction. Il dit le lendemain avoir dormi mieux que d'ordinaire.

Le 10 mars, il se plaint de nouveau d'une légère céphalée.

Le 12 mars, 3e injection I R de 6 millig. de néosalvarsan.

Injection I V de 0.45 cgr. de néosalvarsan.

La T. maxima est 37°4 à 6 h. du soir. Le malade a pendant la nuit quelques douleurs lancinantes dans les jambes et les genoux, disparues le lendemain ; il n'a pas de céphalée.

Le 19 mars, 4me injection I R de 6 milligr. de néosalvarsan.

Injection IV de 0.60 cgr. de néosarvalsan.

La T reste normale ; elle descend à 36 à minuit. Le malade n'a pas de réaction. Il n'a plus de céphalée depuis quelques jours.

Le 20 mars, le malade se plaint de faiblesse des jambes depuis quelques jours. Ses mictions sont un peu pénibles.

Le 22 mars, les mictions sont plus faciles.

Le 26 mars, 5me injection I R de 6 milligr. de néosalvarsan.

Injection I V de 0,75 cgr. de néosalvarsan.

Le malade à 37°1 à 6 heures du soir. Il a dans la journée quelques douleurs dans les genoux et les jambes, qui ont disparu le lendemain. La difficulté des mictions, la faiblesse des jambes, persistent sans augmenter.

Le 2 avril, 6me injection I R de 6 milligr. de néosalvarsan.

Injection I V de 0.90 cgr. de néosalvarsan.

Le malade n'a pas de réaction thermique ni clinique.

Le 9 avril ponction lombaire.

Réaction cellulaire : 8 éléments par champ.

Réaction albumineuse : nettement augmentée.

La faiblesse des jambes diminue ; le malade ne présente plus de troubles de la marche. Les mictions sont toujours un peu pénibles. Le malade se plaint d'avoir depuis quelques jours une sensation d'engourdissement de la face postérieure des jambes et des cuisses. On ne trouve pas de troubles de la sensibilité objective. L'état somatique n'est pas modifié. La céphalée n'a plus reparu depuis un mois.

OBSERVATION XIV

Fa. 32 ans.

Sypilis ignorée.

Le 8 mars 1913, ce malade est amené à M. Ravaut par

ses frères, car depuis quelques jours il délire ; il a des idées de grandeur, a fait des achats inconsidérés, et le matin même il a commandé un déjeuner de cinquante couverts et loué un énorme appartement ; il a donné des rendez-vous aux plus grands personnages de la République. Dans l'après midi il est examiné par MM. Ravaut et Laignel Lavastine qui délivrent un certificat d'internement.

Il est enfermé le soir même chez le Dr Delmas à Ivry. Il présente de l'inégalité papillaire, des réflexes lumineux très paresseux, des réflexes rotuliens et achilléens très vifs.

Ponction lombaire :

Réaction cellulaire : très abondante.
Réaction albumineuse : très forte.
Réaction de Wassermann : positive dans le liquide céphalo-rachidien, négative dans le sang.

Ce malade continue à délirer dans la maispn de santé, et l'on demande au Dr Ravaut d'essayer un traitement quelconque.

15 mai 1913, injection I R de 4 millig. et I V de 0,30 cgr., de néosalvarsan.

27 mai, injection I R de 4 millig. et I V de 0,30 cgr., de néosalvarsan.

5 juin, injection I R de 4 millig. et I V de 0,30 cgr., de néosalvarsan.

14 juin injection I R de 4 millig. et I V de 0,30 cgr., de néosalvarsan.

Les troubles disparaissent peu à peu, et dans le mois de juillet le malade sort de la maison de santé. Il reste dans sa famille, ne présentant aucun signe d'aliénation. Il paraît beaucoup plus calme.

Le réflexe lumineux est revenu à la pupille droite ; à gauche la pupille est immobile.

Les réflexes rotuliens achilléen sont forts. Paresse de la miction.

2 août 1913, injection I R de 4 millig. et I V de 0,30 cgr. de néosalvarsan.

12 août, injection I R de 12 millig. et I V de 0,30 cgr. de néosalvarsan.

22 août, injection I R de 10 millig. et I V de 0,45 cgr. de néosalvarsan.

5 septembre, injection I R de 7 millig. et I V de 0,60 cgr. de néosalvarsan.

13 septembre, injection, I V de 0,75 cgr. de néosalvarsan.

A l'avant dernière injection intra-rachidienne, il s'est écoulé un peu de sang au cours de la ponction et le malade a accusé une secousse électrique dans la jambe ; malgré cela l'injection est poussée.

Quinze jours après il présente de la paralysie du nerf sciatique gauche qui persiste pendant deux mois et ne s'améliore que très lentement.

4 octobre 1913, Ponction lombaire.

Réaction cellulaire : 8 éléments par champ.

Réaction albumineuse : très légère.

23 novembre. L'état mental est toujours parfait.

En avril 1914, le malade continue à être très calme, et vit tranquillement dans sa famille. Il n'a présenté aucun signe délirant depuis juillet 1913. Il conserve les signes d'une névrite sciatique gauche.

CONCLUSIONS

I. Les injections intrarachidiennes de néosalvarsan faites avec des solutions hypertoniques (à 6 o/o) sont bien tolérées par les malades.

II. Les doses injectées doivent aller de deux à six milligrammes. Les injections doivent être séparées par des intervalles d'au moins une semaine. Elles doivent être faites par séries de six injections au maximum. Deux séries consécutives doivent être séparées par un intervalle d'au moins un mois.

III. Les injections intrarachidiennes ne doivent pas être employées isolément, mais associées à un traitement intraveineux ; elles doivent renforcer son action, mais ne peuvent le remplacer.

IV. La méthode intra-rachidienne est trop récente pour qu'on puisse en apprécier les résultats d'une manière définitive.

Leur action renforce utilement celle du traitement

général dans les affections aiguës syphilitiques du système nerveux central. Elles donnent des améliorations cliniques et surtout cytologiques dans les méningites chroniques, dans le tabès et la paralysie générale.

Le traitement intrarachidien devra être prolongé pour être efficace ; il sera d'autant plus efficace qu'il sera plus précoce ; il agira d'autant plus vite qu'il s'agira d'accidents moins anciens.

V. Les résultats des injections intrarachidiennes seront contrôlés par l'examen cytologique du liquide céphalorachidien des malades.

Le traitement intrarachidien devra être prolongé en même temps que le traitement intraveineux jusqu'à disparition complète des altérations cytologiques du liquide céphalorachidien ; mais on devra interrompre le traitement intrarachidien en présence des petits signes d'intolérance : sensation de faiblesse des membres inférieurs et paresse des mictions.

Vu : *Le Président de thèse*,
WIDAL.

Vu : *Le Doyen*,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :
Le vice-recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

TABLE DES MATIÈRES

PAGES

I. **Historique.** 12

II. **De l'utilité théorique et de la possibilité des injections intrarachidiennes de néosalvarsan.** 17

1. Présence de tréponèmes au niveau des lésions nerveuses 19

2. Faible perméabilité des méninges pour le néosalvarsan 21

3. Avantages et possibilité d'un traitement local intrarachidien par le néosalvarsan. 23

4. Essais expérimentaux avec le 606 et le néosalvarsan 26

5. Injections intrarachidiennes de sels arsénicaux chez l'homme. 29

III. **Les techniques employées et les accidents observés** 31

1. Injections de néosalvarsan. 31

2. Injections de sérums salvarsanisés. 38

IV. **Classification et causes des accidents.** 43

1. Accidents immédiats et accidents tardifs. . . . 43
2. Causes des accidents immédiats : l'excipient. Solutions optima. 44
3. Causes des accidents tardifs : le médicament. Doses optima. 49

V. **L'emploi des solutions hypertoniques (technique de M. Ravaut,** 53

1. Technique. 53
2. Accidents observés : leurs causes 56
3. Les petits signes d'intolérance au traitement intrarachidien. 60

VI. **Les résultats observés et les indications des injections intrarachidiennes de néosalvarsan.** 63

1. Résultats des auteurs 63
2. Résultats de M. Ravaut. 67
3. Comment appliquer le traitement intrarachidien : association au traitement intraveineux et répétition des injections. 73
4. Résultats comparés du traitement intraveineux seul, et associé au traitement intrarachidien . . 75
5. Indications des injections intrarachidiennes . . 78

Observations. 81

IMPRIMERIE SPÉCIALE
de la Librairie OLLIER-HENRY
26 — Rue Monsieur-le-Prince — 26
PARIS (VI^e^)